

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Zum Einfluß der extracellulären
Calcium-Konzentration auf die
Wirkung von Prostaglandin E_2 und
Adenosin am Herzen

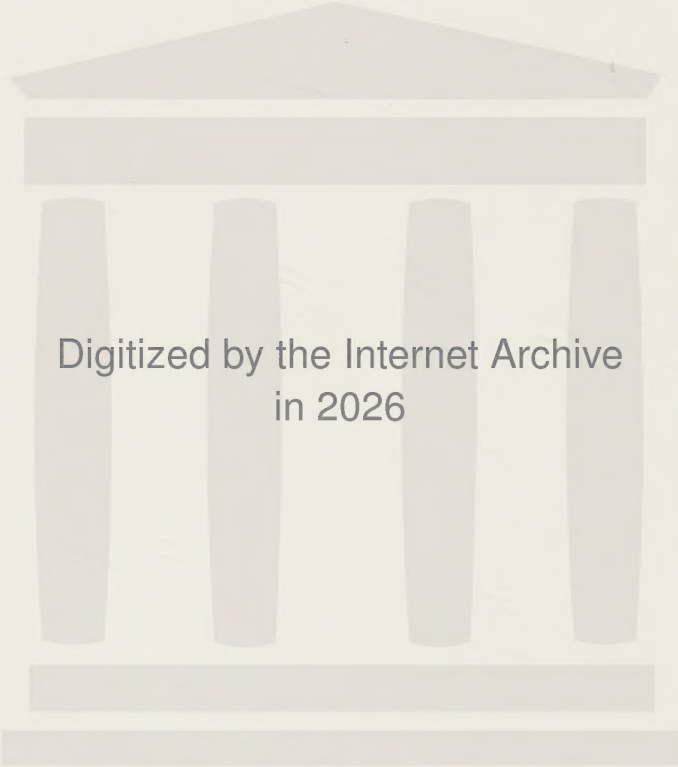
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Monika Berg-Becker
aus Saarburg

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Zum Einfluß der extracellulären
Calcium-Konzentration auf die
Wirkung von Prostaglandin E₂ und
Adenosin am Herzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Monika Berg-Becker
aus Saarburg

Mainz 1979

Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff
1. Gutachter: Prof. Dr. R. Krebs
2. Gutachter: Prof. Dr. U. Wollert

Tag der mündlichen Prüfung:



Inhaltsverzeichnis:

=====

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methode	3
2.1 Versuchsaapparatur	3
2.2 Versuchsdurchführung	6
2.3 Versuchsauswertung	8
2.4 Statistische Methode	9
3. Ergebnisse	10
3.1 Zeitabhängigkeit der gemessenen Parameter unter Kontrollbedingungen	10
3.2 PGE ₂ - Dosiswirkungskurve	14
3.2.1 Einfluß der Reserpinisierung	14
3.2.2 Wirkung von Prostaglandin E ₂ auf nicht reserpinisierte Tiere	14
3.2.3 Wirkung von PGE ₂ auf Herzen von mit Reserpin vorbehandelten Tieren	15
3.3 Adenosin - Dosiswirkungskurve	21
3.4 Calcium-Dosiswirkungskurve mit und ohne PGE ₂ und mit und ohne Adenosin	26
3.4.1 Der Einfluß von Tyramin auf Herzen Reserpin-behandelter Tiere	26
3.4.2 Die Wirkung von PGE ₂ , Adenosin, Adenosin + PGE ₂ bei $[Ca^{++}]_e$ 0,55 mM/l	26
3.4.3 Einfluß der Calcium-Konzentration auf die Wirkung von PGE ₂ und Adenosin	30
3.4.4 Die Wirkung von Isoprenalin bei maximaler Calcium-Konzentration	36
4. Diskussion	42
5. Zusammenfassung	50
6. Literatur	52

1. Zum Einfluß der extracellulären Ca-Konzentration auf die Wirkung von Prostaglandin E₂ und Adenosin am Herzen

Für die Regulation der Koronargefäßweite werden neben dem sympathischen Nervensystem auch lokal freigesetzte Substanzen, wie z.B. Adenosin (Rubio et al., 1969; Berne, 1975) diskutiert. Nachdem eine Spontanfreisetzung vasodilatatorisch wirksamer Prostaglandine in isolierten Koronargefäßen (Kalsner, 1975) sowie isolierten und in situ-Herzen (Block et al., 1975; Wennmalm, 1975; Moretti et al., 1976) gezeigt wurde, wird auch die Beteiligung dieser Substanzen an der Koronarregulation intensiv diskutiert (Needleman u. Kaley, 1978). Die Tatsache, daß, wenn überhaupt, nur geringe Konzentrationen von Prostaglandinen im arteriellen Blut gefunden werden (Needleman u. Kaley, 1978), ließ eine mögliche Bedeutung der lokal freigesetzten Prostaglandine für die lokale Kontrolle der Mikrozirkulation vermuten (Alexander et al., 1973; Afonso et al., 1974; Messina et al., 1976; Schrör et al., 1976; Needleman et al., 1977). Im Unterschied zu Adenosin führt die exogene Zufuhr von E-Prostaglandinen bereits in einer zehn- bis zwanzigfach niedrigeren Konzentration zur Vasodilatation (Rowe u. Afonso, 1974; Schrör u. Krebs, 1976). Während Adenosin insbesondere bei bestehender Ischämie auftritt (Rubio et al., 1969; Berne, 1975), zeigt die Koronarwiderstandserhöhung nach Hemmung der Prostaglandin-Synthetase durch Indometacin in niedrigen Konzentrationen (Alexander et al., 1973; Kalsner, 1975; Schrör et al., 1976; Hintze u. Kaley, 1977), daß Prostaglandine auch unter normoxischen Bedingungen an der Koronarregulation beteiligt sind. Neben dem direkt erschlaffenden Effekt auf die Koronargefäße besitzen Prostaglandine eine modulatorische Wirkung auf den Sympathotonus (Hedquist, 1973; Fuder u. Muscholl, 1974).

Die hier vorgelegten Untersuchungen sollen durch Vergleich von Prostaglandin-E₂ und Adenosin einen Beitrag zur Frage der Spezifität der Wirkung dieser Substanzen liefern. Dabei

wurde davon ausgegangen, daß ein lokaler Regulator der Koronargefäßweite keine Wirkung auf die Kontraktionskraft und den Sauerstoffverbrauch des Herzens ausübt, d. h. die Wirkung an den Koronarien unabhängig von Änderungen des intramuralen Druckes verläuft. Dazu wurde der intramurale Druck durch Steigerung der extrazellulären Kalzium⁺⁺-Konzentrationen erhöht und die Wirkung der Substanzen über den ganzen Bereich der Kalzium-Dosis-Wirkungskurve verfolgt. Zur Differenzierung zwischen direktem und indirektem Effekt, z. B. der Beteiligung des Sympathotonus, wurden Untersuchungen an isolierten Herzen von unvorbehandelten sowie zur Entleerung der Noradrenalin-Speicher mit Reserpin vorbehandelten Herzen durchgeführt.

2. Methode

2.1 Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an isolierten Meerschweinchenherzen durchgeführt, die mit einem konstanten Volumen von 10 ml/min über die Aorta perfundiert wurden (Abb. 1). Die Tyrodelösung (in mM/l: Na: 149; K: 5,4; Ca: 1,8; Mg: 1,05; Cl: 145; H_2PO_4 : 0,42; H_2CO_3 : 11,9; THAM: 10,0; EDTA: 0,05; Glukose: 11,0), wurde in 2 graduierten Glaszylindern mit Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2) äquilibriert und über eine Rollenpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) angesaugt und zum Herzen transportiert. Zwei getrennte Kreisläufe konnten alternativ, mit Hilfe eines Fünfwegehahns, über die Aorta an das Herz angeschlossen werden. In der Tyrodelösung befindliche Schwebepartikel wurden durch ein Filter (Millipore Prefilter AP 20) im Pumpkreislauf abgefangen. Durch Passieren von Wärmeschlangen wurde die Tyrodelösung auf eine konstante Versuchstemperatur von 32° C gebracht. Unmittelbar distal der Aortenklappen konnte der coronare Perfusionsdruck durch einen mechanoelektrischen Druckwandler (Statham P 23 A) fortlaufend gemessen und auf einem Direktschreiber (Fa. Helcoscriptor Typ He 86) registriert werden. Das Coronarperfusat wurde über die Arteria pulmonalis abgeleitet, wobei ein konstanter Anteil von 2 ml/min an einer polarographischen Sauerstoffmessanordnung vorbeigeführt wurde (Klaus und Krebs, 1968). Die zeitliche Verlaufsänderung des Sauerstoffpartialdruckes im abfließenden Perfusat wurde fortlaufend auf einem Galvanometerschreiber (Fa. Kipp Typ BD₂) aufgezeichnet. Als Eichgase dienten 95 % und Luft - äquilibrierte Tyrodelösungen.

Ein mit Flüssigkeit gefüllter Gummiballonkatheter (Ø 5 mm) wurde durch eine kleine Incision im linken Vorhof über die Mitralklappe in den linken Ventrikel

vorgeschoben, um die Kontraktionskraft des linken Ventrikels zu messen. Die Schwankungen des intraventrikulären Druckes wurden auf einen mechano-elektrischen Druckwandler übertragen und auf einem Direktschreiber (Fa. Hellige, Freiburg) fortlaufend registriert.

Das Herz wurde konstant mit 180 Schlägen pro Minute elektrisch gereizt (Grass-Stimulator S 5, Impulsdauer 4 msec, 40 V). Als Reizelektroden dienten die Aortenkanüle und der Metallkatheter des druckableitenden Systems.

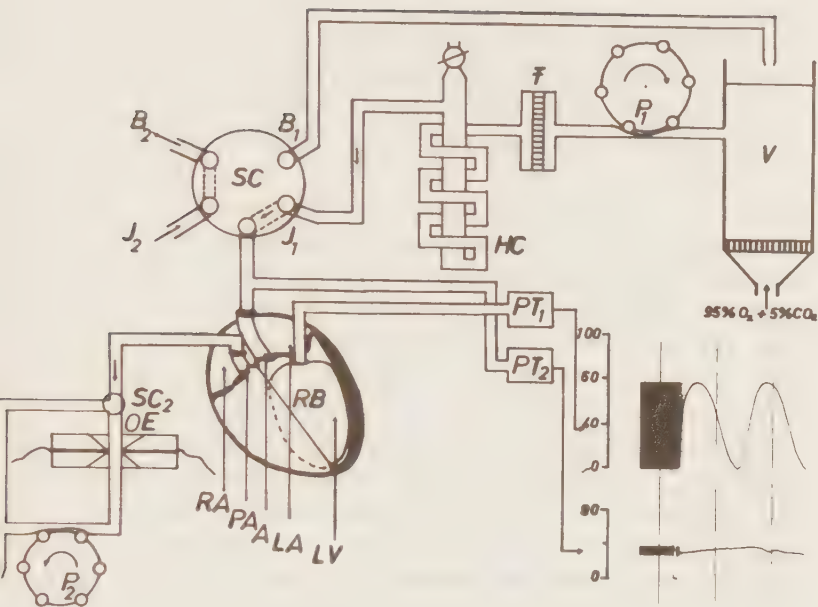


Abb. 1: Schema der Versuchsanordnung

Über die Rollenpumpe (P_1) wurde die Tyrodelösung aus dem Flüssigkeitsbehälter (V) angesaugt, durch ein Filter (F), eine Wärmeschlange (HC) und einen Fünfwegehahn (SC) geleitet, und das Herz (RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel) alternierend über die Eingänge J_1 oder J_2 versorgt. Die Rollenpumpe (P_2) saugte das über die Pulmonalarterie ausgeworfene Perfusat ab und leitete es an den Sauerstoffelektroden (OE) vorbei. Das überschüssige Perfusat wurde über (SC_2) abgeleitet. Über einen Gummiballon (RB) wurde die Kontraktionskraft des Herzens auf einen Druckwandler (PT_1) übertragen. Der coronare Perfusionsdruck wurde über (PT_2) fortlaufend registriert.

2.2 Versuchsdurchführung

Für die Versuche wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 300 - 400 g verwendet. Ein Teil der Tiere wurde 16 - 24 Stunden vor Versuchsbeginn mit Reserpin vorbehandelt (Serpasil^R 7 mg/kg i.p.).

Nach der Vorbehandlung mit Heparin (10 mg/kg i.p.) 20 Minuten vor Versuchsbeginn, wurden die Tiere in einer leichten Äthernarkose thorakotomiert; das Pericard entfernt und die Vv. cavae herznahe unterbunden, so daß gleichzeitig der Sinusknoten ausgeschaltet wurde. Dann wurden Aorta und A.pulmonalis eröffnet und kanüliert und das Herz, nach der Langendorff-Methode während der Zeit der Präparation mit Tyrodelösung, bei Zimmertemperatur, über die Aorta druckkonstant perfundiert. Nach der Unterbindung der Vv. pulmonales und einer abschließenden Ligatur um die Herzbasis mit gleichzeitiger Unterbindung der V. azygos, wurde das Herz, nach etwa fünf Minuten dauernder Präparation ektomiert und an die Versuchsapparatur angeschlossen.

In der ersten Versuchsserie wurde an jeweils drei unbehandelten und mit Reserpin vorbehandelten Herzen die Konstanz der Untersuchungsbedingungen untersucht, indem das Verhalten der Kontraktionskraft bei Perfusion der Herzen mit Tyrodelösung ohne Substanzzugabe über 90 Minuten beobachtet wurde.

Eine weitere Versuchsreihe wurde mit jeweils 8 reserpinisierten und 8 unbehandelten Tieren zur Bestimmung der Eigenwirkung von PGE_2 auf die untersuchten Parameter durchgeführt. In diesen Versuchen wurde nach 20 - 30 Minuten Stabilisierungszeit der Tyrodelösung kumulativ PGE_2 in den

Konzentrationen von 1×10^{-11} bis 5×10^{-8} M/l zugegeben.

Die Wirkung von Adenosin wurde an 9 Herzen von mit Reserpin vorbehandelten Tieren untersucht. Nach der Äquilibrierungszeit wurde der Tyrodelösung kumulativ Adenosin in einem Konzentrationsbereich von 5×10^{-10} bis 1×10^{-6} g/ml zugesetzt.

In der letzten Versuchsreihe wurde die Wechselwirkung zwischen PGE_2 und Adenosin einerseits und der extrazellulären Calcium-Ionenkonzentration andererseits untersucht. Es wurden 36 Meerschweinchen mit Reserpin vorbehandelt und nach Zufallszahlen in 4 Gruppen aufgeteilt. Nach der Präparation wurden die Herzen an die Versuchsanordnung gehängt und mit einer Tyrodelösung perfundiert, deren Calcium-Ionenkonzentration 0,55 M/l betrug. Nachdem die Äquilibration eingetreten war, wurde der Tyrodelösung Tyramin (5×10^{-6} g/ml) zur Prüfung des Grades der Entleerung der endogenen Noradrenalin-Speicher zugesetzt und danach die Perfusion mit Tyramin freier Tyrode weitergeführt. Nach 15 Minuten wurde entweder keine Substanz oder PGE_2 in der Konzentration von 5×10^{-8} M/l oder Adenosin in der Konzentration von 5×10^{-8} M/l oder sowohl PGE_2 als auch Adenosin in den genannten Konzentrationen zugefügt. Hiernach wurde nach dem Kumulativverfahren CaCl_2 -Lösung bis zu einer Endkonzentration von 0,7; 0,9; 1,8; 3,6; 7,2 und 9,0 mM/l hinzugefügt. Nach Erreichen der maximalen Calcium-Ionenkonzentration von 9,0 mM wurde noch eine Dosierung von 1×10^{-7} M/l Isoprenaline zugesetzt, um das Maximum der Kontraktionskraft jedes Herzens individuell zu bestimmen.

Die Auswertung der einzelnen Parameter erfolgte bei allen Konzentrationsstufen im Äquilibrium nach zehnminütiger Einstellungszeit. Die Gesamtversuchs-

dauer betrug nicht länger als 120 Minuten nach Ende der Äquilibrationzeit der Präparate. Am Ende des Versuchs wurde jedes Herz in den linken Ventrikel mit Septum und den rechten Ventrikel zerlegt. Zur Bestimmung des Feuchtgewichts wurden die beiden Herzkammern zunächst mit einem Druck von 300 g, zwischen Filterpapier, während 2 Minuten, gepreßt, danach gewogen. Zur Bestimmung des Trockengewichts (mg) und des Wassergehalts (in %) wurde das Herz 24 Stunden bei der Temperatur von 110°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und hiernach gewogen. Das Feuchtgewicht des linken Ventrikels betrug im Durchschnitt $672 \pm 19,3$ mg, das Feuchtgewicht des rechten Ventrikels betrug im Durchschnitt $205,2 \pm 18,3$ mg. Das Trockengewicht des linken Ventrikels betrug im Durchschnitt $133,9 \pm 3,8$ mg und des rechten Ventrikels $34,2 \pm 2,5$ mg. Der linke Ventrikel wies im Durchschnitt einen Wassergehalt von $80,1 \pm 0,2$ % und der rechte Ventrikel von $83,2 \pm 0,4$ % auf.

2.3 Versuchsauswertung

Der intraventrikuläre Druck (LVP) und der coronare Perfusionsdruck (CVP) wurden in mmHg gemessen, die Kontraktionsgeschwindigkeit (LVPD_{max}) und die Relaxationsgeschwindigkeit (LVPD_{min}) wurden in mmHg/sec ermittelt, die Zeit vom Beginn der Kontraktion bis zu deren Maximum (TPT) und die Zeit vom Maximum bis zur vollständigen Erschlaffung wurden bei der Papiervorschubgeschwindigkeit von 100 mm/sec graphisch bestimmt und in msec angegeben. Der O_2 -Verbrauch wurde nach folgender Formel errechnet und in $\mu\text{l O}_2/\text{g}$ Trockengewicht und Minute angegeben:

$$\text{gelöster O}_2 = \frac{\alpha \times \text{Vol } \% \text{ O}_2}{100} \times \frac{\text{aktueller Luftdruck}}{760}$$

α = Bunsen'scher Absorptionskoeffizient

2.4 Statistische Methode

In jeder Versuchsreihe wurden Mittelwerte mit ihren jeweiligen Standardabweichungen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) ermittelt. Zur Prüfung auf statistische Unterschiede wurde der T-Test für ungepaarte Beobachtungen angewendet. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei $p < 0,05$ angenommen; n ist die Anzahl der Beobachtungen.

3. Ergebnisse

=====

3.1 Zeitabhängigkeit der gemessenen Parameter unter Kontrollbedingungen

In jeweils 3 Versuchen an unbehandelten und reserpinisierten Tieren (Tab. 1; Abb. 1) wurde die Zeitkonstanz für den linksventrikulären Druck LVP(mmHg), die Kontraktionsgeschwindigkeit LVPDmax (mmHg/sec), die Erschlaffungsgeschwindigkeit LVPDmin (mmHg/sec), die Time to peak tension TPT (msec) und die Time to peak tension bis zu einem Druck von 100 mmHg TPTV (msec), den coronaren Perfusionsdruck (mmHg) und den Sauerstoffverbrauch $\dot{Q}O_2$ ($\mu l O_2/gTG/min$) über einen Zeitraum von 90 Minuten in zeitgleichen Abständen von 15 Minuten gemessen. Jeder Versuch war in sich konstant und die gemessenen Parameter wiesen über die Versuchsdauer einen geringeren Abfall als 5 % auf (Tab. 1). Dagegen hatte die Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin einen deutlichen Einfluß auf alle gemessenen Parameter (Tab. 2, Abb. 1). Die Ausgangswerte lagen nach Reserpin-Vorbehandlung für die mechanischen Parameter um nahezu 50 % tiefer als die der unbehandelten Tiere (Tab. 2). Aber auch hier zeigte sich eine Zeitkonstanz der gemessenen Parameter, da der Abfall über die Versuchsdauer nicht größer als 5 % betrug (Tab. 2, Abb. 1).

Minuten	0	15	30	45	60	75	90
LVP	66,5	66,5	66,5	66,5	66,0	66,0	66,0
(mmHg)	60,5	60,5	60,0	59,5	59,5	57,5	57,0
	55,5	55,5	55,0	54,5	54,0	54,0	54,0
LVPmax	855	910	910	900	880	910	910
(mmHg/sec)	845	880	880	860	845	845	815
	780	780	785	765	725	725	725
LVPmin	520	555	555	535	535	555	535
(mmHg/sec)	510	555	555	520	520	520	490
	475	475	475	475	455	455	465
TPT	125	125	125	125	130	130	130
(msec)	130	130	130	130	130	130	135
	130	130	130	130	135	135	135
TPTV	110	110	110	110	110	115	120
(msec)	120	115	120	120	120	125	130
	120	125	130	130	140	140	140
mCR	34	34	34	34	34	34	34
(mmHg)	44	44	44	46	46	48	46
	48	48	48	48	48	48	48
QO ₂	255,7	255,7	255,7	255,7	255,7	244,0	244,0
(mlO ₂ /gTG/	255,6	255,6	255,6	255,6	248,0	248,0	248,0
min)	302,8	294,7	294,7	285,0	285,0	285,0	285,0

Tab. 1

Kontrollversuche an unvorbehandelten Herzen zur Erfassung der Abweichung der einzelnen Meßgrößen über 90 Minuten Beobachtungszeit vom Ausgangswert. (n = 3, [Ca⁺⁺]_e 1,8 mI/l)

Angegeben sind die Werte der Einzelversuche

LVP = intraventrikulärer Druck; LVPmax = Kontraktionsgeschwindigkeit; LVPmin = Erschlaffungsgeschwindigkeit; TPT = zeitlicher Ablauf der Kontraktionsphase; TPTV = TPT bis zum Erreichen von 100 mmHg; mCR = coronarer Perfusionsdruck; QO₂ = Sauerstoffverbrauch; ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei p < 0,5 angenommen;

Minuten	0	15	30	45	60	75	90
LVP	30,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
(mmHg)	40,0	42,5	44,0	44,0	42,5	41,5	40,0
	32,5	34,0	35,5	36,0	36,0	35,5	34,0
LVPmax	375	375	375	375	375	375	375
(mmHg/sec)	510	535	535	510	500	490	475
	415	415	415	425	425	425	425
LVPmin	220	232,5	232,5	232,5	232,5	232,5	232,5
(mmHg/sec)	325	340	355	340	325	325	325
	260	260	275	275	275	260	275
TPT	140	140	135	140	140	140	140
(msec)	150	140	140	140	140	135	135
	150	140	140	140	140	140	140
TPTV	280	270	260	260	260	260	260
(msec)	210	200	200	200	200	200	210
	260	240	240	225	230	225	230
mCR	28	28	28	28	28	28	28
(mmHg)	28	28	28	28	29	29	29
	42	40	40	40	40	40	40
QO ₂	202,1	202,1	202,1	202,1	202,1	202,1	202,1
(μ lO ₂ /gTG/ min)	232,2	232,2	232,2	232,2	232,2	232,2	232,2
	235,3	235,3	235,3	235,3	235,3	235,3	235,3

Tab. 2

Kontrollversuche an reserpinisierten Herzen zur Erfassung der Abweichung der einzelnen Meßgrößen über 90 Minuten Beobachtungszeit vom Ausgangswert. (n = 3, [Ca⁺⁺]_e 1,8 mM/l)

Angegeben sind die Werte der Einzelversuche

LVP = intraventrikulärer Druck; LVPmax = Kontraktionsgeschwindigkeit; LVPmin = Erschlaffungsgeschwindigkeit; TPT = zeitlicher Ablauf der Kontraktionsphase; TPTV = TPT bis zum Erreichen von 100 mmHg; mCR = coronarer Perforationsdruck; QO₂ = Sauerstoffverbrauch;

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei p 0,05 angenommen.

3.2 PGE₂ - Dosiswirkungskurve

3.2.1 Einfluß der Reserpinisierung

Um den Einfluß von Reserpin auf die mechanischen Parameter zu verdeutlichen wurden die Ausgangswerte für den linksventrikulären Druck (LVP(mmHg)), die Kontraktionsgeschwindigkeit LVPDmax(mmHg/sec), die Erschlaffungsgeschwindigkeit LVPDmin(mmHg/sec), die Time to peak tension TPT(msec), den coronaren Perfusionsdruck mCVR(mmHg) und den Sauerstoffverbrauch $\dot{Q}O_2$ ($\mu l O_2/gTG/min$) der nicht reserpinisierten Gruppe (n=8) denjenigen der reserpinisierten Gruppe (n=8) gegenübergestellt (Tab. 3). Die mechanischen Parameter sind nach Vorbehandlung mit Reserpin gegenüber der nicht reserpinisierten Gruppe um etwa 50 % gesenkt, während der Sauerstoffverbrauch lediglich um etwa 10 % gesenkt wurde (siehe Tab. 3).

3.2.2 Wirkung von Prostaglandin E₂ auf nicht reserpinisierte Tiere

Unter dem Einfluß von PGE₂ (1×10^{-11} bis 5×10^{-8} M/l) zeigte der linksventrikuläre Druck LVP(mmHg) einen deutlichen Abfall an nicht reserpinisierten Herzen von $58,8 \pm 3,6$ mmHg auf maximal $40,9 \pm 2,1$ mmHg, d. h. um mehr als 30 % des Ausgangsdruckes (Tab. 4, obere Spalte, Abb. 2). In gleicher Weise wurden die Kontraktionsgeschwindigkeit LVPDmax (mmHg/sec) von 742 ± 53 mmHg/sec auf 521 ± 37 mmHg/sec, die Erschlaffungsgeschwindigkeit LVPDmin (mmHg/sec) von 501 ± 41 auf 364 ± 17 mmHg/sec gesenkt, das sind ebenfalls mehr als 30 % Verminderung gegenüber der Kontrolle vor PGE₂ (Tab. 4, obere Spalte). Für den coronaren Perfusionsdruck CVR (mmHg) wurde sogar ein Druckabfall um nahezu 40 % registriert von $40,0 \pm 1,8$ mmHg auf $24,8 \pm 1,1$ (Tab. 5, linke Spalte, Abb. 2). Dagegen sank der Sauerstoffverbrauch unter dem Einfluß von PGE₂ nur

um etwa 15 % von 285 ± 15 auf 234 ± 15 10_2 /gTG/min ab. (Tab. 5, linke Spalte, Abb. 2)

Die größte Wirkung auf den linksventrikulären Druck LVP und den coronaren Perfusionsdruck (CVR) hatte PGE_2 bei einer Konzentration von 1×10^{-9} M/l (Tab. 4 und 5, Abb. 3). Hier kam es zu einem Druckabfall für den linksventrikulären Druck auf $47,5 \pm 1,9$ mmHg bei der PGE_2 Konzentration von 5×10^{-10} M/l auf $44,9 \pm 1,7$ mmHg bei der PGE_2 Konzentration 1×10^{-9} , das sind etwa 6 %. Noch deutlicher war der Einfluß von PGE_2 in dieser Konzentrationsstufe auf den coronaren Perfusionsdruck, dieser wurde zur gleichen Zeit um 12 % erniedrigt von $35,2 \pm 1,9$ auf $31,0 \pm 1,9$ mmHg (Tab. 5, linke Spalte, Abb. 3).

3.2.3 Wirkung von PGE_2 auf Herzen von Reserpin-vorbehandelten Tieren

Bei insgesamt geringeren Ausgangswerten, wie es nach Reserpin-Vorbehandlung im Vergleich zur nicht vorbehandelten Gruppe der Fall war (Tab. 4) kam es unter steigenden PGE_2 - Dosen zu einem geringsfügigem Anstieg des linksventrikulären Drucks um 10 % von $30,4 \pm 2,1$ auf $33,6 \pm 2,1$ mmHg (Tab. 4, untere Spalte, Abb. 2). Der coronare Perfusionsdruck zeigte jedoch wie in der nicht reserpinisierten Gruppe, bei geringeren Ausgangswerten, einen Druckabfall bei steigenden PGE_2 - Konzentrationen um mehr als 30 % von $26,9 \pm 2,5$ auf $13,2 \pm 0,7$ mmHg (Tab. 5, rechte Spalte, Abb. 2).

Lediglich der Sauerstoffverbrauch blieb während der ganzen Versuchsdauer bei steigenden PGE_2 Gaben konstant (Tab. 5, rechte Spalte, Abb. 2). Auch hier lag die größte Wirkung für PGE_2 bei einer Konzentration von 1×10^{-9} M/l. Bei dieser Konzentration wurde der coronare Perfusionsdruck um 10 % gegenüber dem Druck bei der Konzentration 5×10^{-10} M/l erniedrigt, von $22,4 \pm 1,3$ auf $20,5 \pm 1,3$ mmHg (Tab. 5, Abb. 3).

	n	LVP	LVPD max	LVPD min	TPT	mCVR	QO ₂
Kontrolle	8	55,8 $\pm$ 3,6	742 $\pm$ 53	501 $\pm$ 41	117,5 $\pm$ 2,5	4,00 $\pm$ 0,18	285 $\pm$ 15
Reserpin	8	30,4 $\pm$ 2,1	374 $\pm$ 28	249 $\pm$ 18	136,9 $\pm$ 1,6	2,69 $\pm$ 0,25	254 $\pm$ 13
Signifi- kanz		+	+	+	+	+	k.S.

Tab. 3

Mechanische und metabolische Parameter isolierter Meerschweinchenherzen mit (Reserpin) und ohne (Kontrolle) Reserpinvorbehandlung. Dargestellt sind die Ausgangswerte für den linksventrikulären Druck LVP (mmHg), die Kontraktionsgeschwindigkeit LVPDmax (mmHg/sec), die Erschlaffungsgeschwindigkeit LVPDmin (mmHg/sec), den zeitlichen Ablauf der Kontraktionsphase TPT (msec), den coronaren Perfusionsdruck mCVR (mmHg) und den Sauerstoffverbrauch QO₂ (μ l O₂/gTG/min).

Die Anzahl der Einzelversuche ist unter n angegeben.
 Als Signifikanz werden mit + Unterschiede von $P < 0,01$ angegeben,
 k.S. bedeutet keine Signifikanz

PGE₂ - kein Reserpin

	LVP	LVPmax	LVPmin	TPT	TPTV
Kontrolle	30,4±2,1	374±23	249±18	136,0±1,6	276±22
1 x 10 ⁻¹¹	30,8±2,3	381±27	262±19	136,9±1,6	275±21
5 x 10 ⁻¹¹	32,0±2,3	401±25	263±20	134,4±1,8	255±14
1 x 10 ⁻¹⁰	32,8±2,3	404±23	266±19	133,8±2,1	254±16
5 x 10 ⁻¹⁰	33,5±2,1	429±25	274±18	133,1±2,1	243±14
1 x 10 ⁻⁹	34,4±2,4	432±25	282±21	131,9±1,9	242±15
5 x 10 ⁻⁹	33,9±2,3	430±24	279±18	131,9±1,9	239±13
1 x 10 ⁻⁸	33,7±2,2	437±25	282±18	131,9±1,9	241±14
5 x 10 ⁻⁸	33,6±2,1	437±25	284±19	131,9±1,9	240±14

PGE₂ - Reserpin

	LVP	LVPmax	LVPmin	TPT	TPTV
Kontrolle	30,4±2,1	374±23	249±18	136,0±1,6	276±22
1 x 10 ⁻¹¹	30,8±2,3	381±27	262±19	136,9±1,6	275±21
5 x 10 ⁻¹¹	32,0±2,3	401±25	263±20	134,4±1,8	255±14
1 x 10 ⁻¹⁰	32,8±2,3	404±23	266±19	133,8±2,1	254±16
5 x 10 ⁻¹⁰	33,5±2,1	429±25	274±18	133,1±2,1	243±14
1 x 10 ⁻⁹	34,4±2,4	432±25	282±21	131,9±1,9	242±15
5 x 10 ⁻⁹	33,9±2,3	430±24	279±18	131,9±1,9	239±13
1 x 10 ⁻⁸	33,7±2,2	437±25	282±18	131,9±1,9	241±14
5 x 10 ⁻⁸	33,6±2,1	437±25	284±19	131,9±1,9	240±14

Tab. 4

Mechanische Parameter isolierter Meerschweinchenherzen mit und ohne Reserpinvorbehandlung unter dem Einfluß von PGE₂ in den Konzentrationen von 1 x 10⁻¹¹ - 5 x 10⁻⁸ 1/1

Angabegeben sind jeweils der Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm S.E.$) für jeweils 8 Versuche.

LVP(mmHg) = linksventrikulärer Druck; LVPDmax(mmHg/sec) = Kontraktionsgeschwindigkeit; LVPDmin(mmHg/sec) = Erschlaffungsgeschwindigkeit; TPT(msec) = zeitlicher Ablauf der Kontraktionsphase; TPTV(msec) = TPT bis zum Erreichen von 100 mmHg. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist durch * gekennzeichnet.

* $p < 0,05$ (Studenten's t-Test)

PGE ₂ -kein Reserpin			PGE ₂ -Reserpin		
CVR	QO ₂		CVR	QO ₂	
40,0 _± 1,8	285 _± 1,5	Kontrolle	26,9 _± 2,5	254 _± 13	
40,0 _± 1,8	284 _± 14	1 x 10 ⁻¹¹	26,4 _± 2,5	254 _± 13	
39,2 _± 1,8	280 _± 14	5 x 10 ⁻¹¹	24,8 _± 2,2	254 _± 13	
38,0 _± 1,6	268 _± 14	1 x 10 ⁻¹⁰	24,0 _± 2,3	252 _± 12	
35,2 _± 1,9	257 _± 13	5 x 10 ⁻¹⁰	22,4 _± 1,8	252 _± 12	
31,0 _± 1,9	246 _± 12	1 x 10 ⁻⁹	20,5 _± 1,3	252 _± 12	
27,0 _± 1,5	237 _± 14	5 x 10 ⁻⁹	18,6 _± 0,8	252 _± 11	
25,2 _± 1,2	234 _± 15	1 x 10 ⁻⁸	18,2 _± 0,7	252 _± 11	
24,8 _± 1,1	234 _± 15	5 x 10 ⁻⁸	18,2 _± 0,7	252 _± 11	

Tab. 5

Coronarer Perfusionsdruck CVR(mmHg) und Sauerstoffverbrauch QO₂(μ lO₂/gTG/min) isolierter Meerschweinchenherzen mit und ohne Reserpinvorbehandlung unter dem Einfluß von PGE₂ ([Ca⁺⁺] e 1,8mM/l) in den Konzentrationen von 1 x 10⁻¹¹M/l - 5 x 10⁻⁸M/l.

Angegeben sind jeweils der Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm$ SEM) für jeweils 8 Versuche.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei p < 0,05 angenommen.

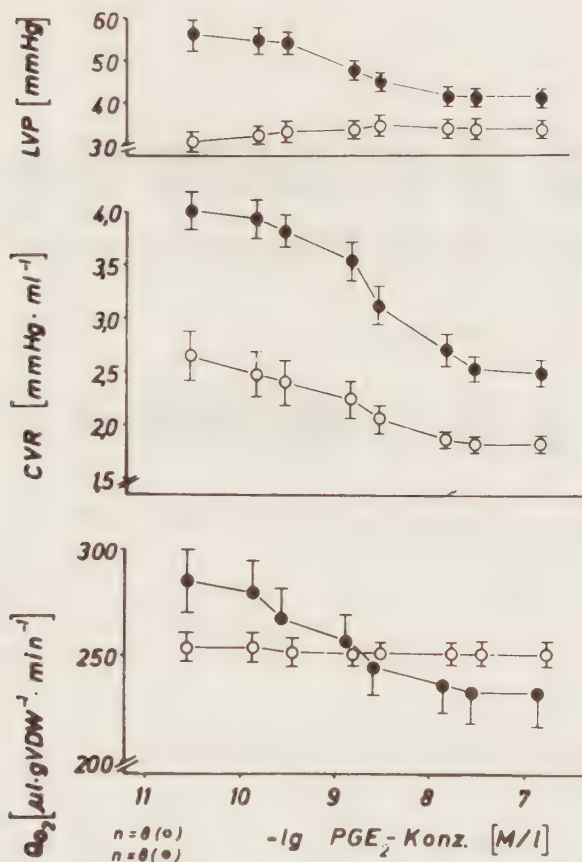


Abb. 2 PGE_2 - Dosiswirkungskurve

Dargestellt sind der linksventrikuläre Druck LVP(mmHg) (oberer Teil), der coronare Perfusionsdruck CVR(mmHg/ml) (mittlerer Teil) und der Sauerstoffverbrauch Q_{O_2} ($\mu\text{lO}_2/\text{gTG}/\text{min}$) (unterer Teil) in Abhängigkeit von der PGE_2 -Konzentration von 1×10^{-11} M/l - 1×10^{-7} M/l (in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse).

Angabegeben sind jeweils der Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\pm$ SEM) für jeweils 8 Versuche.

○ = reserpinisiert; ● = nicht reserpinisiert.

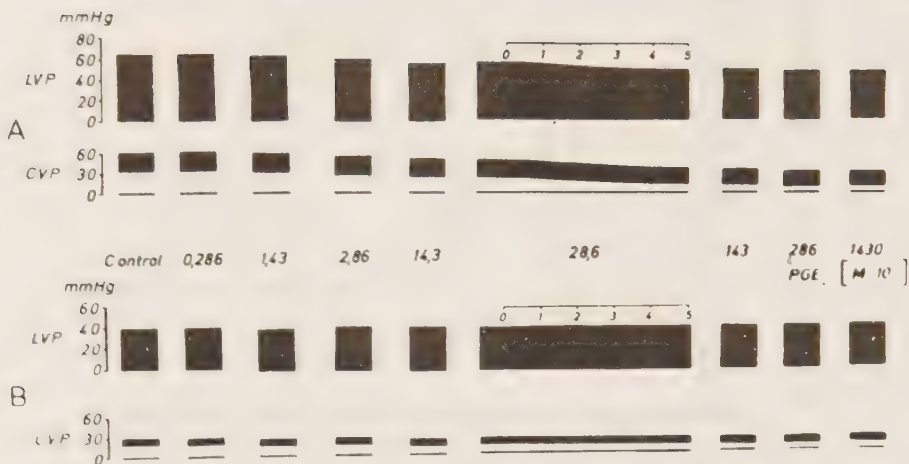


Abb. 3

Originalregistrierungen der Wirkung von PGE₂ auf den linksventrikulären Druck (LVP) und den coronaren Perfusionsdruck (CVP) isolierter Meerschweinchenherzen. Im oberen Teil (A) ist ein Experiment an einem Kontrollherzen, im unteren Teil (B) der Abbildung die Wirkung von PGE₂ nach Reserpinvorbehandlung dargestellt. Dargestellt ist die Versuchsdauer von 90 Minuten; die einzelnen Abschnitte stellen jeweils eine Minute der Registrierkurve in zehnminütigem Abstand der jeweiligen PGE₂-Konzentration dar.

Bei der Konzentration von 1×10^{-9} M/l ist ein fünfminütiger Abschnitt aufgezeichnet.

3.3 Adenosin - Dosiswirkungskurve

Die Versuche wurden bei einer Calcium-Konzentration von $1,8 \text{ mM/l}$ durchgeführt. Um einen unerwünschten Rest-Katecholamineffekt nach Reserpinvorbehandlung zu bestimmen, wurde der Tyrodelösung nach Äquilibration der Herzen eine einmalige Gabe von $5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ Tyramin zugesetzt. Der LVP zeigte nach Zugabe von Tyramin einen Anstieg von $31,9 \pm 2,0 \text{ mmHg}$ auf $46,2 \pm 1,8 \text{ d. h.}$ um etwa 50 %; ebenso stiegen die LVPDmax, die LVPDmin, die TPT und die TPTV um annähernd 40 % an (Tab. 6 und Abb. 4). Der coronare Perfusionsdruck wurde dagegen lediglich um 5 % von $29,1 \pm 2,1$ auf $30,5 \pm 1,7 \text{ mmHg}$ erhöht. Der Sauerstoffverbrauch nahm unter Tyramin um etwa 13 % von 209 ± 13 auf $228 \pm 11 \text{ } \mu\text{lo}_2/\text{gTG}/\text{min}$ zu. Nach Stabilisierung wurde auf Kontrolltyrodelösung zurückgeschaltet, die mechanischen und metabolischen Parameter sanken jetzt aber nicht mehr auf ihre Ausgangswerte ab. Der linksventrikuläre Druck LVP sank um 15 % von $46,2 \pm 1,8$ auf $40,3 \pm 2,5 \text{ mmHg}$, LVPDmax, LVPDmin, TPT und TPTV zeigten ebenfalls einen Abfall von ungefähr 10 %, der Sauerstoffverbrauch sank lediglich um 5 % und der coronare Perfusionsdruck CVR zeigte keinen Abfall (Tab. 6 und Abb. 4). Nach steigenden Gaben von Adenosin zeigte sich zunächst ein geringer Anstieg des linksventrikulären Druckes LVP um etwa 5 % von $40,3 \pm 2,5$ auf $42,8 \pm 2,6 \text{ mmHg}$ (Tab. 6 und Abb. 4). Ab der Konzentration von $5 \times 10^{-9} \text{ g/ml}$ Adenosin stellte sich jedoch ein konzentrationsabhängiger Druckabfall für LVP ein von $42,8 \pm 2,6$ auf $36,3 \pm 2,7 \text{ mmHg}$, das entspricht etwa 15 % gegenüber der Konzentration bei 5×10^{-9} . Die maximale Wirkung zeigte Adenosin bei einer Konzentration von $1 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$. Auch durch höhere Dosen von Adenosin war der linksventrikuläre Druck nicht noch mehr zu senken (Tab. 6 und Abb. 4). In analoger Weise zeigten die Werte für LVPDmax, LVPDmin, TPT und TPTV einen konzentrationsabhängigen Abfall (Tab. 6), der bei der gleichen Adenosin-Kon-

zentration sein Maximum erreichte. Nach dem wesentlich geringerem Tyramineffekt am Coronargefäßsystem im Vergleich zu den übrigen mechanischen Parametern, zeigte der coronare Perfusionsdruck einen konzentrationsabhängigen Druckabfall um mehr als 30 % von $30,5 \pm 1,7$ auf $20,8 \pm 1,1$ mmHg in der Konzentration von 5×10^{-10} bis 1×10^{-9} g/ml (Tab. 6, Abb. 4). Auch hier ist die maximale Wirkung von Adenosin bei einer Konzentration von 1×10^{-7} g/ml erreicht, da auch der coronare Perfusionsdruck durch höhere Dosen von Adenosin nicht weiter zu senken war (Tab. 6 und Abb. 4).

Der Sauerstoffverbrauch blieb bei steigenden Adenosinkonzentrationen annähernd konstant, er zeigt für die gesamte Versuchsdauer nur eine geringe Abnahme um 10 % von 216 ± 13 auf $194 \pm 13 \mu\text{lO}_2/\text{gTG}/\text{min}$, diese ist nicht signifikant (Tab. 6 und Abb. 4).

Adenosin - Dosiswirkungskurve (n = 9)

	LVP	LVPDmax	LVPDmin
Kontrolle	31,9±2,0	442±27	263±19
TYA	46,2±1,8	587±24	367±14
Kontrolle	40,3±2,5	529±37	327±24
5 x 10 ⁻¹⁰	42,1±2,7	556±32	341±25
1 x 10 ⁻⁹	42,8±2,6	563±33	347±25
5 x 10 ⁻⁹	42,6±2,5	568±36	339±21
1 x 10 ⁻⁸	41,7±2,6	547±32	334±26
5 x 10 ⁻⁸	39,3±2,5	515±34	314±24
1 x 10 ⁻⁷	37,1±2,6	474±27	289±20
5 x 10 ⁻⁷	36,3±2,7	487±31	291±27
1 x 10 ⁻⁶	36,8±2,7	485±33	291±25

	TPT	TPTV	m CVR	QO ₂
Kontrolle	136±2,5	235±11,5	29,1±2,1	209±13
TYA	130,6±2,6	180± 7,8	30,5±1,7	228±11
Kontrolle	131,7±2,2	199,4±12,0	30,4±1,9	216±13
5 x 10 ⁻¹⁰	130,6±2,1	191,0±11,7	30,5±2,1	216±13
1 x 10 ⁻⁹	128,9±2,0	189,0±10,8	30,2±2,0	215±13
5 x 10 ⁻⁹	130,0±2,4	184,0±11,0	28,2±2,0	213±13
1 x 10 ⁻⁸	131,1±2,6	190,5±11,5	25,0±1,9	207±12
5 x 10 ⁻⁸	131,1±2,6	200,0±12,0	21,8±1,1	201±13
1 x 10 ⁻⁷	132,8±2,6	215,0±11,0	21,1±1,0	197±13
5 x 10 ⁻⁷	132,2±2,5	216,0±12,0	20,9±1,1	194±13
1 x 10 ⁻⁶	132,2±2,5	218,0±15,0	20,8±1,1	194±13

Tab. 6

Mechanische und metabolische Parameter isolierter Meer-schweinchenherzen nach Reserpinvorbehandlung unter dem Einfluß von Adenosin in den Konzentrationen von 5 x 10⁻¹⁰ bis 1 x 10⁻⁶ g/ml bei einer [Ca⁺⁺] e 1,8 m li/l. Zur Überprüfung der Güte der Reserpinvorbehandlung wurde der Kontrolltyrodelösung nach Äquilibrierung eine einmalige Gabe von 5 x 10⁻⁶ g/ml Tyramin (TYA) zugesetzt. Angegeben ist der jeweilige Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) bei 9 Versuchen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei p < 0,05 angenommen.

LVP(mmHg) = linksventrikulärer Druck;
LVPDmax(mmHg/sec) = Kontraktionsgeschwindigkeit;
LVPDmin(mmHg/sec) = Erschlaffungsgeschwindigkeit;
TPT(msec) = zeitlicher Ablauf der Kontraktionsphase;
TPTV(msec) = TPT bis zum Erreichen von 100 mmHg;
mCVR(mmHg) = mittlerer coronarer Perfusionsdruck;
QO₂(μ lO₂/gTG/min) = Sauerstoffverbrauch;

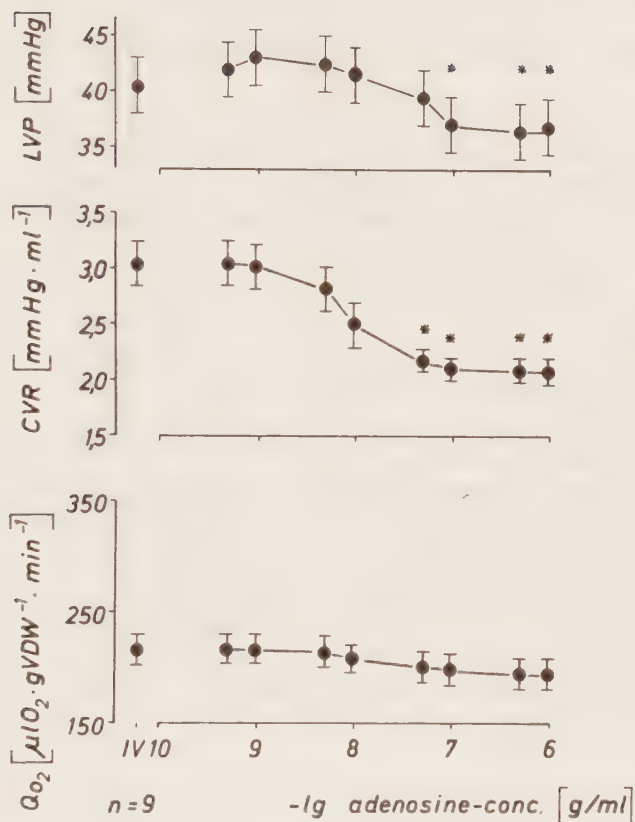


Abb. 4 Adenosin - Dosiswirkungskurve

Darstellung des linksventrikulären Druckes (LVP in mmHg) (oberer Teil), des coronaren Perfusionsdruckes (CVR in mmHg/ml) (mittlerer Teil) und des Sauerstoffverbrauchs (Q_{O_2} in $\mu l O_2 / gTG/min$) (unterer Teil) in Abhängigkeit von der Adenosin-Konzentration 5×10^{-10} bis 1×10^{-6} g/ml (vgl. Text, Tab. 1) auf der Abszisse. Der jeweilige Kontrollwert ist am linken Rand der Abbildung angegeben (IV). Dargestellt sind jeweils der Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm SEM$) aus 9 Versuchen. Die eingetragenen Sternchen zeigen statistisch signifikante Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten (IV) an.

3.4 Calcium-Dosiswirkungskurve mit und ohne PGE_2 und mit und ohne Adenosin

3.4.1 Der Einfluß von Tyramin auf Reserpin-behandelte Herzen

Um den Effekt von Tyramin zu verdeutlichen wurden die Ausgangswerte von allen 34 Versuchen zusammengefaßt. Der Kontrolltyrodelösung mit der $[\text{Ca}^{++}]$ e 0,55 mM/l wurde ein einmaliger Zusatz von 5×10^{-6} g/ml Tyramin zugegeben. Nach der Äquilibrierungszeit von 10 Minuten wurden für den linksventrikulären Druck ein Anstieg von $8,0 \pm 0,4$ mmHg auf $8,9 \pm 0,5$ mmHg, das entspricht 10 %, registriert. Den gleichen Effekt zeigte LVPmax (Tab. 7). Der coronare Widerstand CVP stieg jedoch nur von $24,9 \pm 0,7$ auf $25,3 \pm 0,9$ mmHg an, das entspricht 2 % des Ausgangswertes. Der Sauerstoffverbrauch fiel dagegen von 146 ± 5 $\mu\text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$ auf 141 ± 5 $\mu\text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$, das sind etwa 3,5 % des Ausgangswertes. Alle Effekte waren nur gering ausgeprägt und statistisch nicht signifikant vom Ausgangswert unterschieden. Dies sprach für eine weitgehende Entleerung der myokardialen Noradrenalin-Speicher.

3.4.2 Die Wirkung von PGE_2 , Adenosin, Adenosin + PGE_2 bei $[\text{Ca}^{++}]$ e 0,55 mM/l

Auf Grund der niedrigen Dosierung der $[\text{Ca}^{++}]$ e liegen die Ausgangswerte der mechanischen und metabolischen Parameter sehr tief. Für LVP wurde $7,5 \pm 0,7$ mmHg, LVPDmax 87 ± 9 mmHg/sec, TPT $145,6 \pm 2,4$ msec, CVR $22,4 \pm 1,3$ mmHg und QO_2 141 ± 15 $\mu\text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$ für die Kontrollgruppe gemessen.

Nach Zusatz von 5×10^{-8} M/l PGE_2 stiegen der linksventrikuläre Druck und die Kontraktionsgeschwindigkeit nur geringfügig um etwa 5 % an (Tab. 8), dies

entspricht keiner signifikanten Veränderung ($P > 0,05$). Der coronare Widerstand CVR sank hingegen um mehr als 10 % von $25,4 \pm 1,7$ auf $22,3 \pm 2,0$ mmHg, während der Sauerstoffverbrauch unverändert blieb (Tab. 8) ($P < 0,05$).

Nach Zusatz von 5×10^{-8} g/ml Adenosin fielen der linksventrikuläre Druck um 10 % und die Kontraktionsgeschwindigkeit um 5 % (Tab. 8). Der coronare Widerstand CVR wurde um 15 % gesenkt, lediglich der Sauerstoffverbrauch nahm nur um 2 % ab (Tab. 8), dies entspricht keiner signifikanten Veränderung ($P > 0,05$).

Bei Anwesenheit von PGE_2 in der Konzentration von 5×10^{-8} U/l und der gleichzeitigen Anwesenheit von Adenosin in der Konzentration von 5×10^{-8} g/ml blieben die Werte für den linksventrikulären Druck und die Kontraktionsgeschwindigkeit gegenüber dem Ausgangswert unverändert. Der Sauerstoffverbrauch blieb ebenfalls gleich. Der coronare Widerstand hingegen wurde bei Anwesenheit beider Substanzen um mehr als 20 % gegenüber seinem Ausgangswert von $24,9 \pm 1,3$ auf $20,0 \pm 1,0$ mmHg gesenkt ($P < 0,05$).

	LVP	LVPDmax	TPT	CVR	QO ₂
Kontrolle	8,0 $\pm$ 0,4	93 $\pm$ 7	144,4 $\pm$ 1,9	24,9 $\pm$ 0,7	146 $\pm$ 5
Tyramin	8,9 $\pm$ 0,5	106 $\pm$ 7	144,1 $\pm$ 2,0	25,3 $\pm$ 0,9	141 $\pm$ 5

Tab. 7

LVP(mmHg), LVPDmax(mmHg/sec), TPT(msec), CVR(mmHg)⁴ und QO₂ (μ lO₂/gTG/min) bei [Ca⁺⁺] e 0,55 m M/l unter Kontrollbedingungen (Kontrolle) und nach Applikation von 5 x 10⁻⁶ g/ml Tyramin (Tyramin).

Angegeben sind die Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung ($\bar{x} \pm$ SEM) aus 34 Einzelversuchen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei p < 0,05 angenommen.

Wirkung von PGE_2 , Adenosin, PGE_2 + Adenosin auf
isolierte Meerschweinchenherzen bei $[\text{Ca}^{++}]$ e 0,55 m II/1

		PGE_2 (n=9)	ADO(n=8)	PGE_2 +ADO(n=9)
LVP	A	8,5 $\pm$ 0,7	7,5 $\pm$ 1,2	7,7 $\pm$ 1,0
	B	8,9 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 1,0	7,7 $\pm$ 0,9
LVPD max	A	100 $\pm$ 14	84 $\pm$ 18	88 $\pm$ 13
	B	107 $\pm$ 17	81 $\pm$ 16	92 $\pm$ 15
TPT	A	144,4 $\pm$ 4,4	141,2 $\pm$ 4,0	147,8 $\pm$ 4,0
	B	140,0 $\pm$ 5,2	140,6 $\pm$ 4,3	143,3 $\pm$ 4,2
CVR	A	25,4 $\pm$ 1,7	25,8 $\pm$ 1,7	24,9 $\pm$ 1,3
	B	22,3 $\pm$ 2,0	21,3 $\pm$ 1,0	20,0 $\pm$ 1,0
QO_2	A	132 $\pm$ 14	140 $\pm$ 9	157 $\pm$ 5
	B	132 $\pm$ 14	137 $\pm$ 9	154 $\pm$ 5

Tab. 8

LVP(mmHg), LVPDmax(mmHg/sec), TPT(msec), CVR(mmHg),
 QO_2 ($\mu\text{lo}_2/\text{gTG}/\text{min}$) vor (A) und nach (B) Zusatz von
 PGE_2 , Adenosin (ADO) und PGE_2 +Adenosin bei $[\text{Ca}^{++}]$ e
0,55 m II/1.

Angegeben ist der Mittelwert mit seiner Standardab-
weichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei $p < 0,05$
angenommen.

3.4.3 Einfluß der Calcium-Konzentration auf die Wirkung von PGE_2 und Adenosin

Die Versuche wurden unter kumulativer Erhöhung der Calcium-Konzentration der Perfusionslösung von 0,55 mM/l auf 9,0 mM/l durchgeführt. LVP, LVPDmax stiegen logarithmisch linear an (Abb. 5), während die TPT sich im gleichen Maße verkürzte. Die Maximalwerte für den linksventrikulären Druck (LVP) lagen mit $128,5 \pm 9,6$ mmHg bei Zusatz von 5×10^{-8} M/l PGE_2 deutlich unter dem Maximalwert bei reiner Tyrodelösung ($145,7 \pm 2,6$ mmHg). Ebenso verhielten sich die Kontraktionsgeschwindigkeit (LVPDmax) und die TPT (Tab. 9, Abb. 5 und 7). Unter Zusatz von 5×10^{-8} g/ml Adenosin wurde der Maximaldruck gegenüber der unter PGE_2 gemessenen Werten noch weiter auf $104,3 \pm 3,6$ mmHg verringert, LVPDmax und TPT verhielten sich qualitativ ähnlich (Tab. 10, Abb. 5 und 7).

Die Kombination von Adenosin und PGE_2 in den angegebenen Konzentrationen hatte keine über die Wirkung von Adenosin allein hinausgehende Senkung des Druckes, der Kontraktionsgeschwindigkeit und der TPT zur Folge (Tab. 10, Abb. 5 und 7).

Der coronare Widerstand stieg in der Kontrollgruppe von $23,0 \pm 1,6$ mmHg bei $[\text{Ca}^{++}]$ e 0,55 mM/l auf $37,4 \pm 1,4$ mmHg bei $[\text{Ca}^{++}]$ e 9,0 mM/l an. Unter dem Einfluß von 5×10^{-8} M/l PGE_2 erreichte er einen Maximalwert von $34,8 \pm 1,5$ mmHg, lag damit also 10 % unter dem Kontrollwert (Tab. 9, Abb. 6 und 8).

Bei Zusatz von 5×10^{-8} g/ml Adenosin erreichte CWR lediglich einen Maximalwert von $32,1 \pm 1,5$ mmHg, das bedeutet eine Reduzierung gegenüber dem Kontrollwert um mehr als 15 %.

Ein darüber hinausgehender Effekt war auch bei gleichzeitiger Einwirkung von Adenosin und PGE_2 auf coronaren Widerstand nicht zu beobachten (Tab. 10).

Besonders deutlich kamen diese Effekte in Abb. 6

und Abb. 8 zum Ausdruck. Hier war die Änderung von CVA in Prozent des individuellen Ausgangswertes dargestellt. In der Kontrollgruppe wurde der Maximalwert von $164 \pm 8 \%$ des Ausgangswertes erreicht, in Anwesenheit von PGE_2 lediglich ein Maximalwert von $130 \pm 7 \%$ des Ausgangswertes vor Zusatz von PGE_2 . Unter Adenosin wurde ein Maximalwert von $129 \pm 9 \%$ des Ausgangswertes und unter Adenosin und PGE_2 ein Maximalwert von $128 \pm 8 \%$ des Ausgangswertes erreicht. Betrachtete man also die Resultate in Bezug auf ihre individuellen Ausgangswerte, so wurde deutlich, daß der Einfluß von PGE_2 , Adenosin und Adenosin und PGE_2 auf den coronaren Widerstand annähernd gleich war.

Der Sauerstoffverbrauch stieg in der Kontrollgruppe bei Steigerung der Ca-Konzentration im angegebenen Konzentrationsbereich von 141 ± 15 auf $342 \pm 19 \mu\text{l } \text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$.

In Anwesenheit von PGE_2 betrug der Maximalwert unter $[\text{Ca}^{++}] = 9,0 \text{ mM}/\text{l}$ $330 \pm 19 \mu\text{l } \text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$. Wie schon bei den mechanischen Parametern, so zeigte auch der Sauerstoffverbrauch eine weitere Reduktion unter Adenosin von $305 \pm 14 \mu\text{l } \text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$. (Tab. 9 und Tab. 10).

Abbildung 6 zeigte die prozentuale Änderung des QO_2 von seinem jeweiligen Ausgangswert. Während PGE_2 den Sauerstoffverbrauch gegenüber dem Kontrollwert nicht beeinflusste, beide erreichten einen Maximalwert bei $[\text{Ca}^{++}] = 9,0 \text{ mM}/\text{l}$ von $250 \pm 18 \%$ $\mu\text{l } \text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$ des Ausgangswertes, kam es unter Adenosin zu einer deutlichen Reduzierung gegenüber der Kontrollgruppe von $250 \pm 18 \%$ auf $207 \pm 8 \%$ $\mu\text{l } \text{O}_2/\text{gTG}/\text{min}$, das sind fast 20 %. Unter Adenosin und PGE_2 Einfluß war keine Änderung des Sauerstoffverbrauchs zu verzeichnen.

Unter stufenweiser Erhöhung der $[\text{Ca}^{++}]$ von $0,55 \text{ mM}/\text{l}$ auf $9,0 \text{ mM}/\text{l}$ verhielt sich der QO_2 ebenso wie der linksventrikuläre Druck LVP (Abb. 7). So kam es zu einem nahezu logarithmisch linearen Anstieg von LVP und QO_2 , während die LPI in gleicher Weise abnahm.

3.-Dosiswirkungskurve mit und ohne PEG₂

		0,5	1,5	3,0
LFB	A	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	31,4 ± 1,0
	B	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	10,0 ± 1,1
LFBmax.	A	87 ± 10	182 ± 10	200 ± 20
	B	107 ± 17	104 ± 10	272 ± 20
LFBmin.	A	60 ± 7	105 ± 10	177 ± 15
	B	76 ± 5	100 ± 17	160 ± 12
DPT	A	141,0 ± 2,4	155,0 ± 2,2	125,0 ± 2,5
	B	140,0 ± 2,2	150 ± 3	125 ± 2,1
DPTW	A	1330,4 ± 137,4	610,9 ± 64,7	345,3 ± 57,5
	B	1377,8 ± 107,7	608,5 ± 42,6	402 ± 27,4
GFB	A	25,0 ± 1,6	24,0 ± 1,6	24,6 ± 1,5
	B	22,5 ± 2,0	23,4 ± 1,7	25,3 ± 1,7
GFB ₂	A	141 ± 15	150,7 ± 14	170 ± 12,0
	B	152 ± 10	151 ± 10	174 ± 15

		1,5	3,0	7,0	3,0
LFB	A	80,0 ± 0,0	95,1 ± 5,2	120,0 ± 4,0	110,0 ± 2,0
	B	70,0 ± 0,0	84,0 ± 0,0	121,0 ± 0,0	120,0 ± 0,0
LFBmax.	A	100 ± 0	100 ± 0	170 ± 60	100 ± 0
	B	100 ± 0	100 ± 0	170 ± 0	100 ± 0
LFBmin.	A	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
	B	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
DPT	A	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
	B	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
GFB	A	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
	B	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
GFB ₂	A	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
	B	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0

Introversikulärer Druck (LVP mmHg), Kontraktionsge-
windigkeit (LVDPmin mmHg/sec), Kontraktionszeit (TPI msec),
TPI bis zum Erreichen von 100 mmHg (TPTV msec), coro-
närer Perfusionsdruck (CVR mmHg) und Sauerstoffverbrauch
($\dot{Q}O_2, \mu l O_2 / g TG \cdot min^{-1}$) mit (B) und ohne (A) Zusatz von
PGE₂ bei stufenweiser Erhöhung der $[Ca^{++}]$ e.

Angegeben ist der Mittelwert mit seiner Standardabwei-
chung ($\bar{x} \pm SEM$). Die angegebenen Werte gelten für je-
weils 9 Versuche. Ein statistisch signifikanter Unter-
schied wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Beeinflussung der $\text{Ca}^{2+}\text{PGE}_2$ - Beziehung durch Adenosin

		0,55	0,7	0,9	
LVP	A	7,7 $\pm$ 0,8	12,6 $\pm$ 0,9	17,3 $\pm$ 1,2	
	B	7,7 $\pm$ 0,8	13,3 $\pm$ 1,3	19,6 $\pm$ 2,4	
LVPDmax	A	95 $\pm$ 14	169 $\pm$ 14	238 $\pm$ 19	
	B	92 $\pm$ 15	166 $\pm$ 21	269 $\pm$ 37	
LVPDmin	A	67 $\pm$ 6	103 $\pm$ 9	134 $\pm$ 14	
	B	72 $\pm$ 8	113 $\pm$ 13	169 $\pm$ 25	
TPT	A	130,5 $\pm$ 4,2	128 $\pm$ 3,1	123 $\pm$ 2,3	
	B	143,3 $\pm$ 4,2	131,7 $\pm$ 3	126,1 $\pm$ 3	
TPTV	A	1318,8 $\pm$ 258,2	612,5 $\pm$ 99,3	462,5 $\pm$ 56,8	
	B	1511,1 $\pm$ 374,5	575 $\pm$ 104,1	410 $\pm$ 60,3	
CVR	A	21,3 $\pm$ 1,0	21,6 $\pm$ 0,9	22,3 $\pm$ 1,1	
	B	20,0 $\pm$ 1,0	20 $\pm$ 0,9	20,8 $\pm$ 0,8	
QO_2	A	142 $\pm$ 7	166 $\pm$ 8	180 $\pm$ 8	
	B	154 $\pm$ 5	172 $\pm$ 5	188 $\pm$ 6	
		1,8	3,6	7,2	9,0
LVP	A	49,8 $\pm$ 4,0	78,4 $\pm$ 5,3	102,4 $\pm$ 5,8	104,8 $\pm$ 3,6
	B	54,8 $\pm$ 5,3	88,2 $\pm$ 5,3	106,9 $\pm$ 6,2	113,1 $\pm$ 5,2
LVPDmax	A	637 $\pm$ 42	1014 $\pm$ 82	1544 $\pm$ 105	1551 $\pm$ 132
	B	696 $\pm$ 75	1180 $\pm$ 113	1537 $\pm$ 103	1664 $\pm$ 75
LVPDmin	A	425 $\pm$ 39	636 $\pm$ 50	839 $\pm$ 66	816 $\pm$ 76
	B	452 $\pm$ 58	736 $\pm$ 72	872 $\pm$ 61	922 $\pm$ 56
TPT	A	119 $\pm$ 2,8	114,5 $\pm$ 2,3	108,3 $\pm$ 3,0	107,2 $\pm$ 3,0
	B	121,1 $\pm$ 3,2	114,4 $\pm$ 3,8	107,8 $\pm$ 3,2	103,9 $\pm$ 2,9
TPTV	A	169 $\pm$ 16,1	106,5 $\pm$ 7,4	78,3 $\pm$ 5,7	75 $\pm$ 6
	B	159 $\pm$ 24,0	39 $\pm$ 7,5	71 $\pm$ 5,5	64,3 $\pm$ 3,0
CVR	A	24,8 $\pm$ 1,0	27,5 $\pm$ 1,0	30,6 $\pm$ 1,2	32,1 $\pm$ 1,1
	B	23,5 $\pm$ 0,8	26,7 $\pm$ 0,8	29,5 $\pm$ 0,9	31,1 $\pm$ 1,1
QO_2	A	221 $\pm$ 8	256 $\pm$ 8	289 $\pm$ 12	305 $\pm$ 14
	B	227 $\pm$ 11	261 $\pm$ 10	296 $\pm$ 10	316 $\pm$ 14

Tab. 10

LVP (mmHg), LVPDmax (mmHg/sec), LVPDmin (mmHg/sec), TPT (msec), TPTV (msec), CVR (mmHg) und $\dot{Q}O_2$ (μ l O_2 /gTG/min) mit (B) und ohne (A) Zusatz von PGE_2 bei stufenweiser Erhöhung der $[Ca^{++}]_e$ und Zusatz von Adenosin 5×10^{-8} g/ml.

Angegeben ist der Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm SEM$) für jeweils 9 Versuche. (Erklärung der Abkürzungen siehe Tab. 9)

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

3.4.4 Die Wirkung von Isoprenalin bei 2,5 mM/l Calcium-Konzentration

Zur Bestimmung der maximal individuell in jedem Herzen auslösbaren Höhe der mechanischen Parameter wurde am Versuchsende bei normaler Konzentration von $[Ca^{++}] = 9,0 \text{ mM/l}$ ein einmaliger Zusatz von $1 \times 10^{-7} \text{ M/l}$ Isoprenalin den Herzen angeboten. Dabei zeigte sich, daß der LVP der Kontrollgruppe mit $146 \pm 3 \text{ mmHg}$ nicht mehr erhöht wurde, d. h. der Maximalwert war also schon bei dieser Calcium-Ionenkonzentration erreicht. Der intraventrikuläre Druck in der PGE_2 - Gruppe, der mit $128 \pm 10 \text{ mmHg}$ noch nicht den Maximalwert erreicht hatte, konnte auf $156 \pm 8 \text{ mmHg}$ um mehr als 20 % gesteigert werden, in gleicher Weise verhielt sich die Gruppe unter Adenosin, die ebenfalls eine Drucksteigerung um mehr als 20 % von 105 ± 9 auf $133 \pm 6 \text{ mmHg}$ erreichte, bei der Gruppe unter Adenosin und PGE_2 wurde sogar der Druck noch um weitere 40 % gesteigert von 113 ± 5 auf $153 \pm 4 \text{ mmHg}$ (Tab. 11); in gleicher Weise änderten sich LVPDmax und die RPT.

Der coronare Widerstand CVR konnte in allen Gruppen geringfügig erhöht werden. Die größte Steigerung hatte er in der Gruppe mit PGE_2 um annähernd 10 % von $34,8 \pm 1,5$ auf $38,0 \pm 1,5 \text{ mmHg}$ (Tab. 11).

Der Sauerstoffverbrauch stieg in allen Gruppen um mehr als 70 % an (Tab. 11).

[Ca⁺⁺]

3,0 n M/1	LTP	LTPD _{max}	LTPD _{min}	TP1	GTR	QO ₂
Kontrolle	146 $\pm$ 3	1898 $\pm$ 50	1891 $\pm$ 48	107,9 $\pm$ 1,5	38,0 $\pm$ 1,0	524 $\pm$ 17
PGE ₂	182 $\pm$ 10	1896 $\pm$ 125	1891 $\pm$ 49	101,9 $\pm$ 2,3	38,0 $\pm$ 1,5	506 $\pm$ 21
ADO	195 $\pm$ 9	1884 $\pm$ 152	1891 $\pm$ 48	102,9 $\pm$ 2,0	38,0 $\pm$ 1,5	524 $\pm$ 17
PGE ₂ +ADO	113 $\pm$ 5	1667 $\pm$ 78	922 $\pm$ 36	103,9 $\pm$ 2,9	31,1 $\pm$ 1,1	538 $\pm$ 9

[Ca⁺⁺]

3,0 n M/1 + Isoprenalin	LTP	LTPD _{max}	LTPD _{min}	TP1	GTR	QO ₂
Kontrolle	146 $\pm$ 3	2189 $\pm$ 131	1341 $\pm$ 90	100,6 $\pm$ 2,7	38,0 $\pm$ 1,3	524 $\pm$ 17
PGE ₂	156 $\pm$ 3	2541 $\pm$ 204	1597 $\pm$ 72	100,5 $\pm$ 2,7	38,0 $\pm$ 1,5	506 $\pm$ 21
ADO	133 $\pm$ 6	2105 $\pm$ 161	1452 $\pm$ 76	161,1 $\pm$ 2,2	35,5 $\pm$ 1,7	554 $\pm$ 23
PGE ₂ +ADO	153 $\pm$ 4	2453 $\pm$ 138	1577 $\pm$ 57	100,6 $\pm$ 2,1	34,4 $\pm$ 1,2	538 $\pm$ 14

Tab. 11

LTP (mmHg), LTPD_{max} (mmHg/sec), LTPD_{min} (mmHg/sec), TP1 (mmHg), GTR (mmHg) und QO₂ (10₂/g 14/min) bei maximaler [Ca⁺⁺] = 3,0 n M/1 ohne Kontrolle und 3 x 10⁻⁸ M/1 PGE₂ (PGE₂), mit 3 x 10⁻⁸ M/1 Acetamin (ADO) und PGE₂+ADO. In letzteren Abschnitten der Tabelle die gleichen Gruppen nach Applikation von 1 x 10⁻⁷ M/1 Isoprenalin.

Angegeben ist der Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) für jeweils 9 Versuche. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Die Wirkung von Isoprenalin bei maximaler Konzentration von [Ca⁺⁺] = 3,0

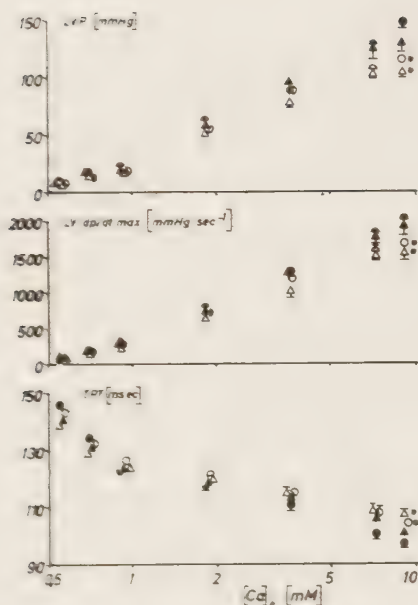


Abb. 1

Abb. 1 zeigt die LVP (oberer Teil) sowie dLVP/dt (unterer Teil) in Abhängigkeit von der externen Ca^{2+} -Konzentration zwischen $0,5 \cdot 10^{-3}$ und $10 \cdot 10^{-3}$ mol/l für die Kontrollgruppe (●), in Anwesenheit von PGE_1 ($1 \cdot 10^{-8}$ mol/l) (▲), nach Zusatz von $Alumoxal$ ($1 \cdot 10^{-8}$ mol/l) (△) und nach Zusatz von PGE_2 + $Alumoxal$ ($1 \cdot 10^{-8}$ mol/l + $1 \cdot 10^{-8}$ g/ml) (◊).

Gezeigt ist der jeweilige Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm SEM$) aus jeweils 9 Versuchen.

Sternchen bezeichnen statistisch signifikante Unterschiede ($P < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert.

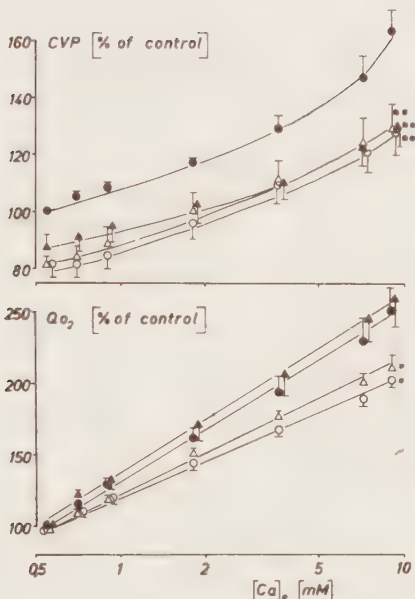


Abb. 6

Änderung von CVP (oben) und QO_2 (unten) in Abhängigkeit von der $[Ca^{++}]$. Dargestellt ist die Änderung in % von dem individuellen Ausgangswert für die Kontrollgruppe (●), nach Zusatz von PGE_2 (5×10^{-8} l./l.) (▲), nach Zusatz von Adenosin (5×10^{-8} g/ml) (Δ), und nach Zusatz von PGE_2 +Adenosin (5×10^{-8} M/l + 5×10^{-8} g/ml) (○).

Angegeben ist der jeweilige Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm SEM$) aus jeweils 9 Versuchen. Sternchen bezeichnen statistisch signifikante Unterschiede ($P < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert.

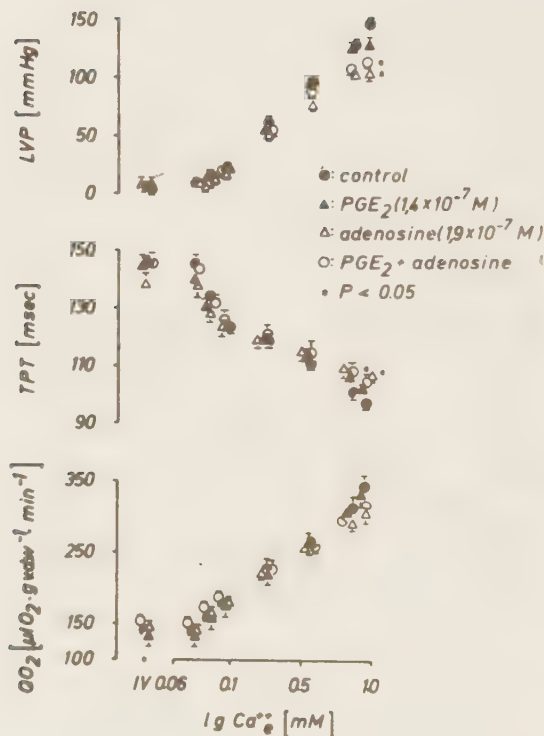


Abb. 7

Änderung von LVP (oben), TPT (mitte) und CO_2 (unten) in Abhängigkeit von der $[Ca^{++}]_e$ in logarithmischen Skala auf der Abszisse.

Angegeben ist der jeweilige Mittelwert mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm SEM$) aus jeweils 6 Messungen.

Die Kontroll-Messungen sind in der Abbildung als Punkte dargestellt. Die Messungen mit PGE_2 und Adenosin sind als Dreiecke dargestellt. Die Messungen mit $PGE_2 +$ Adenosin sind als Kreise dargestellt. Die Punkte mit einem Sternchen (*) sind signifikant von den Kontroll-Messungen ($P < 0.05$).

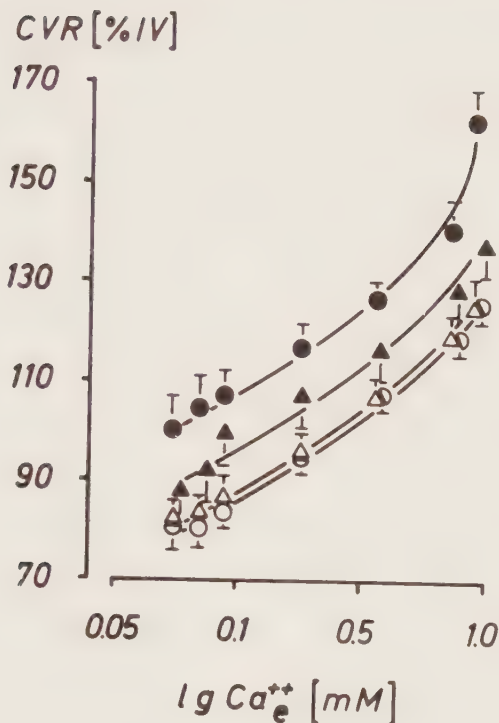


Abb. 8

Prozentuale Änderung des CVR in Abhängigkeit von der $[Ca^{++}]_e$ (in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse), von dem individuellen Ausgangswert (% IV) für die Kontrollgruppe (●), nach Zusatz von PGE₂ (5×10^{-8} M/l) (▲), nach Zusatz von Adenosin (5×10^{-8} g/ml) (△) und nach Zusatz von PGE₂+Adenosin (5×10^{-8} M/l + 5×10^{-8} g/ml) (○).

Angegeben ist der jeweilige Mittelwert mit seiner Standardabweichung ($\bar{x} \pm SEM$) aus jeweils 9 Versuchen.

4. Diskussion

=====

Voraussetzung einer Versuchsdurchführung war eine Konstanz aller gemessenen Parameter während der gesamten Versuchsdauer. Da der Abfall der Kontraktionskraft nach der Äquilibrierungszeit über 90 Minuten nicht mehr als 5 % betrug, konnten konstante Verhältnisse angenommen werden.

PGE₂ zeigte in den vorliegenden Untersuchungen eine konzentrationsabhängige Abnahme der Kontraktionskraft, des coronaren Widerstandes und des Sauerstoffverbrauches an den mit konstantem Volumen perfundierten und elektrisch gereizten isolierten Meerschweinchenherzen. Dies stand im Gegensatz zu einigen Versuchen über die Wirkungsweise von PGE, die an isolierten Vorhöfen oder spontan schlagenden Herzpräparaten durchgeführt wurden. So wurde zum Beispiel keine Wirkung von PGE auf die Kontraktionskraft des Vorhofs registriert (Nakano 1973). Im Gegensatz dazu beschrieben George, Paddock und Kadowitz (1972) in Übereinstimmung mit den vorliegenden Versuchen eine Abnahme der Kontraktionskraft an isolierten, elektrisch gereizten Rattenherzen durch PGE₁ in der Konzentration von 1×10^{-8} M. Allerdings waren diese Effekte nur vorübergehend vorhanden und nicht wie am Meerschweinchen gezeigt über die Zeit der Anwesenheit der Substanz konstant. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanzen liefert die eigene Beobachtung, daß ein Abfall der Kontraktionskraft nur an solchen Herzen nachweisbar war, bei denen noch eine Abgabe des sympathischen Transmitters stattfinden konnte. Bei mit Reserpin vorbehandelten Tieren war dagegen keine negativ inotrope Wirkung von PGE₂ am Meerschweinchenherzen mehr nachweisbar. Die Befunde von George, Paddock und Kadowitz (1972) waren dagegen nicht durch einen tachyphylaktischen Effekt unter PGE zu erklären. In gezielten Untersuchungen konnte das Auftreten einer Tachyphylaxie unter PGE₂ sowohl an isolierten Vorhöfen als auch an iso-

lierten Vorhöfen als auch an isolierten Ventrikelpreparaten ausgeschlossen werden (Krebs und Schrör 1975).

Untersuchungen zur Wirkung von E-Prostaglandinen auf die durch elektrische Reizung des Sympathikus am isolierten Kaninchenherzen hervorgerufene Freisetzung des Neurotransmitters ergaben (Hedquist und Wennmalm, 1971), daß diese konzentrationsabhängig vermindert wurde. In gleicher Weise stellten Papanicolaou, Meyer und Milliez (1971) eine Abnahme der Freisetzung von Noradrenalin in Anwesenheit von PGE_1 an Rattenherzen in situ, mit intaktem Nervensystem fest. Indirekt ergab sich eine Bestätigung der Bedeutung der Rückkoppelungshemmung für die Freisetzung des sympathischen Transmitters aus der Tatsache, das durch Vorbehandlung mit Reserpin, das heißt nach Entleerung der Speichergranula für Noradrenalin, PGE_2 in den vorliegenden Untersuchungen seine Wirkung auf den intraventrikulären Druck verlor. Das zeigten insbesondere auch die Versuche von Krebs und Schrör a. (1975) an isolierten linken Herzohren von Meerschweinchen, bei denen kein Absinken der Kontraktionskraft unter E-Prostaglandinen auftrat, im Gegenteil war am isolierten Vorhof sogar ein leichter positiv inotroper Effekt unter PGE zu beobachten, der nicht durch Hemmung der Noradrenalinabgabe abgeschwächt wurde. Hinsichtlich des coronaren Widerstandes weisen die vorgelegten Versuche darauf hin, daß PGE_2 diesen direkt vermindert, da dieser Effekt sowohl bei nicht mit Reserpin vorbehandelten Tieren, als auch bei mit Reserpin vorbehandelten Tieren gleichermaßen nachweisbar war. Auf die Kontraktionskraft und den Sauerstoffverbrauch hingegen scheint PGE_2 jedoch nur einen indirekten Einfluß durch Hemmung der Freisetzung der endogenen Katecholamine zu haben, da eine Abnahme der Kontraktionskraft und des Sauerstoffverbrauchs, bei mit Reserpin vorbehandelten Tieren, bei niedrigerer Ausgangslage nicht zu beobachten war.

Ebenfalls eine Senkung des coronaren Widerstandes bewirkte Adenosin in steigenden Konzentrationen. Bei gleichblei-

heit von Adenosin in steigenden Dosen zu einer geringfügigen Abnahme der Kontraktionskraft. Da diese Versuchsserie an mit Reserpin vorbehandelten Tieren durchgeführt wurde, kann dieser Effekt nicht auf eine Hemmung der Freisetzung endogener Katecholamine zurückgeführt werden.

Bünger, Haddy und Gerlach (1975) haben den coronardilatorischen Effekt von Adenosin in Analogie zum Angriffspunkt von ATP, $3'5'$ -ATP, Papaverin und Dipyridamol beschrieben. Diese Substanzen wirken direkt coronardilatorisch. Die Wirkung von Papaverin war danach jedoch abhängig von der externen Calciumionenkonzentration (Bünger, Haddy und Gerlach, 1975), während der Effekt von Adenosin nach den vorliegenden Untersuchungen unabhängig von der externen Calciumionenkonzentration zu sein scheint.

Klöckhüseymic (1974) hat eine Abnahme der Kontraktionskraft in Abhängigkeit von der Calciumionenkonzentration durch steigende Adenosindosen an der Vorhofmuskulatur beobachtet. Er führte die negativ inotrope Wirkung von Adenosin auf eine Interferenz mit Calciumionen in der Myocardzelle zurück.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sowohl PGE_2 als auch Adenosin eine direkt coronardilatorische Wirkung haben, die jedoch bei höheren Calciumkonzentrationen in Abhängigkeit von der externen Calciumionenkonzentration beobachtet werden kann. Eine direkte, dosisabhängige, geringfügige Abnahme des coronaren Widerstandes bei einer Calciumionenkonzentration von $0,55 \text{ mM/l}$, was aus jedoch bedenken, daß die Ausgangswerte bei dieser geringen Calciumionenkonzentration auch entsprechend niedrig sind. Die übrigen mechanischen Parameter des Herzmuskels und der Sauerstoffverbrauch ändern sich bei dieser niedrigen Calciumionenkonzentration jedoch nicht. Daher kann man annehmen, daß die Abnahme des coronaren Widerstandes auf einer direkten

Wirkung der beiden Substanzen beruht, das bestätigen auch frühere Ergebnisse, die ebenfalls bei geringen Calciumionenkonzentrationen durchgeführt wurden (Rowe and Afonso, 1974; Büniger et al., 1975; Krebs and Schrör, 1975) b.

Besonders interessant ist die Beobachtung, daß bei Anwesenheit beider Substanzen, Adenosin und PGE_2 , es noch zu einer stärkeren Abnahme des coronaren Widerstandes kommt, das beweist, daß die coronardilatierende Wirkung von Adenosin durch PGE_2 nicht gehemmt, sondern im Gegenteil sogar verstärkt wird.

Bisher konnte bei einer Abnahme der externen Calciumionenkonzentration, eine konzentrationsabhängige Abnahme der mechanischen Parameter der Herzfunktion, des coronaren Widerstandes und des Sauerstoffverbrauchs beobachtet werden. Einerseits wirkt eine Abnahme der externen Calciumionenkonzentration direkt dilatierend auf die Coronararterien und senkt damit den coronaren Widerstand (Kosche et al., 1972), andererseits hat die, durch die Abnahme der externen Calciumionenkonzentration, bedingte Abnahme des linksventrikulären Druckes, eine myogen bedingte Verminderung des coronaren Widerstandes zur Folge (Raff et al., 1972). Letzten Endes muß man jedoch die Abnahme des coronaren Widerstandes als eine Kombination der beiden oben angeführten Faktoren sehen.

Wenn also die Wirkung von PGE_2 und Adenosin auf die Coronargefäße hauptsächlich eine direkte ist, so darf man bei einer Änderung der externen Calciumionenkonzentration eine prozentual gleiche Abnahme des coronaren Widerstandes bei gleicher PGE_2 und Adenosinkonzentration erwarten. Die vorangegangenen Versuche zeigen, daß gegenüber der Kontrollgruppe die Senkung des coronaren Widerstandes durch Adenosin und PGE_2 bei allen Calciumionenkonzentrationsstufen prozentual gleich ist. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kosche, Raff und Lochner (1972), daß bei Erhöhung der extrazellulären Calciumionenkonzentration

die Wirkung von Coronardilatatoren unterdrückt wird. Selbst bei einer Calciumionenkonzentration von $9,0 \text{ m M/l}$ ist die prozentuale Abnahme des coronaren Widerstandes noch die gleiche, wie bei der Calciumionenkonzentration von $0,55 \text{ m M/l}$.

Eine Abnahme der Calciumionenkonzentration bewirkt eine Abnahme der Kontraktionskraft und des Sauerstoffverbrauchs wie Van der Veen und Willebrands (1967), gezeigt haben. Diese Wechselbeziehung zwischen Höhe der Kontraktionskraft und Sauerstoffverbrauch konnte weder durch Adenosin noch durch PGE_2 in irgendeiner Weise beeinflusst werden.

Während die Kontraktionskraft bei einer Calciumionenkonzentration von $0,55 \text{ m M/l}$ durch Zusatz von Adenosin und Adenosin + PGE_2 nicht verändert wird, wird sie bei einer externen Calciumionenkonzentration von $9,0 \text{ m M/l}$ deutlich gesenkt. Dagegen ist für PGE_2 alleine nach Ausschaltung des Sympathikus keine deutliche Druckernahme zu verzeichnen. In gleicher Weise verhält sich bei diesen Konzentrationen der Sauerstoffverbrauch, da der Sauerstoffverbrauch unter diesen Versuchsbedingungen in direkter Beziehung zum Ventrikeldruck steht. Dies kann als Hinweis gesehen werden, daß es in der Myocardzelle zu einer Interferenz von Adenosin mit Calciumionen kommt in Übereinstimmung mit der Beobachtung von Küçüküseyimic, (1974).

Die Spannungsentwicklung in der glatten Gefäßmuskulatur hängt ebenso wie die der Herzmuskulatur von der freien intrazellulären Calciumionenkonzentration ab, (Bohr, 1973; Reuter, 1974). Änderungen der freien intrazellulären Calciumionenkonzentration mit begleitenden Veränderungen der myofibrillären ATPase - Aktivität bewirken relativ komplizierte Prozesse in Calciumionenfreisetzung und Calciumionenrücktransport. Relaxierend wirkende Substanzen können durch Hemmung des Calciumioneneintritts in die Zelle das Gleichgewicht zu Gunsten des Calciumionenrücktransports beeinflussen. Für Adenosin wird eine Hemmung des Calcium-

ioneneinstromes durch die Myocardzellenmembran angenommen, da eine gleichsinnige Änderung der Kontraktionskraft und der Calciumionenaufnahme durch Adenosin an isolierten MeerschweinchenVorhöfen beobachtet wurde. Beide Effekt konnten durch Erhöhung der externen Calciumionenkonzentration antagonisiert werden (Schrader et al, 1975; Küçük Hüseyinçioğlu and Kayaalp, 1974). Diese Beobachtungen konnten jedoch weder am Meerschweinchenventrikel noch am Coronargefäßsystem bestätigt werden, (Bünger et al, 1975). In Übereinstimmung damit wurde die durch Adenosin hervorgerufene Dilatation der Coronargefäße durch eine Erhöhung der externen Calciumionenkonzentration nicht aufgehoben (Fleckenstein et al., 1975). Auch bei den hier vorliegenden Versuchen konnte keine Beeinträchtigung der relaxierenden Wirkung von Adenosin auf die Coronargefäße durch Zunahme der externen Calciumionenkonzentration gefunden werden.

Auf der anderen Seite wurden über 50 % von Adenosin, das über die Coronararterien von isolierten Katzenherzen perfundiert wurde, in der Herzmuskelzelle wiedergefunden und dort rephosphoryliert (Jakob and Berne, 1960). Ob dies, über erhöhte Energiebereitstellung für die intrazelluläre Calciumionenelimination, eine Erklärung für die Abnahme der Kontraktionskraft bei hoher externer Calciumionenkonzentration sein könnte, ist bisher offen.

Im Gegensatz zu Adenosin wurde unter PGE eine erhöhte freie Calciumionenkonzentration in der Zelle sowohl an MeerschweinchenVorhöfen, als auch an Meerschweinchenventrikeln beobachtet (Klaus and Piccimini, 1967; Sabatini-Smith, 1970). In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern, wurde auch in den eigenen Experimenten kein positiv inotroper Effekt von PGE gefunden, während eine Dilatation der Coronargefäße immer beschrieben wurde, (Makano, 1973; Förster et al., 1974; Krebs and Schrör, 1975). Dieser Effekt wurde auch an Calciumionen entleerten Hundeherzen beschrieben, (Lutter and Crumley, 1972). PGE-Verbindungen sind starke Stimulatoren der Adenylcyclase und erhöhen den Spiegel von cyclischem

AMP, (Sobel und Robinson, 1969, Klein und Levay, 1971). Cyclisches AMP fördert nicht nur den Calciumioneneinstrom durch die Zellmembran sondern erhöht wahrscheinlich auch die Speicherkapazität von Calciumionen in der glatten Muskelzelle (Anderson, 1972). Ein Anstieg von cyclischem AMP in der Zelle hat eine Relaxation zur Folge. Ein Anstieg der externen Calciumionenkonzentration mit darauffolgendem Anstieg der internen Calciumionenkonzentration hemmt die basale Aktivität der Adenylcyclase (Tada et al., 1975). Das erklärt den Anstieg des coronaren Widerstandes und der Kontraktionskraft bei Erhöhung der externen Calciumionenkonzentration.

Im Gegensatz dazu hat Ishihara et al., (1974) die Beobachtung gemacht, daß die coronardilatierende Wirkung von Adenosin durch PGE_1 an Hundeherzen in situ gehemmt wird. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß durch PGE_1 die Permeabilität der Zellmembran für Adenosindesaminase der Erythrocytenmembran im Blut erleichtert wird und dadurch Adenosin inaktiviert wird. PGE_1 hemmt außerdem die Freisetzung von Noradrenalin (Hedquist, 1973; Hedquist und Wennmalm, 1971) und bewirkt so an nicht reserpinisierten Tieren zusätzlich indirekt eine Coronarerweiterung, (Buckley, 1970), was auch in Übereinstimmung mit der Feststellung von Sunahara und Talesnik (1974) steht. Diese Feststellung läßt sich auch aus Versuchen unter Hypoxie-Bedingungen erhärten. Es ist bekannt, daß bei Hypoxie vermehrt Noradrenalin lokal freigesetzt wird, (Wollenberger und Shahab, 1965). Diese Noradrenalinausschüttung wird durch Zufügung von PGE_1 verhindert und es kommt daraufhin zu einer Coronarerweiterung. In unseren Versuchen wurde jedoch an reserpinisierten Tieren ebenfalls eine Coronarerweiterung gefunden, diese kann also nicht auf eine Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin zurückgeführt werden,

somit scheint PGE_2 zwei Ursachen für die coronardilatierende Wirkung zu haben, erstens eine direkte und zweitens eine indirekte.

Schließlich wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß PGE indirekt über eine Ausschüttung von Adenosin wirkt. Während Adenosin in hohen Dosen keine Ausschüttung von prostaglandinähnlichen Substanzen am Rattenherzen verursacht, (Needleman et al., 1974), bewirkt PGE_1 am isolierten Meerschweinchenherzen eine Ausschüttung von Adenosin parallel der Zunahme des coronaren Durchflusses, (Logan and Wiedmeyer, 1973). Ebenfalls ist bei diesen spontan schlagenden Herzen eine Zunahme der mechanischen Herzaktionen und des Sauerstoffverbrauchs zu verzeichnen. Es besteht also die Frage, ob diese Coronardilatation durch PGE_1 über Adenosin wirkt, oder ob die Zunahme des coronaren Durchflusses und der Adenosinausschüttung durch die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bedingt ist und unabhängig von der direkten Wirkung von PGE_1 auf die Coronargefäße.

Die vorliegenden Versuche zeigen, daß die coronardilatierende Wirkung von PGE_2 wesentlich stärker ist als die Wirkung von Adenosin, daß die coronardilatierende Wirkung von PGE_2 sowohl eine direkte als auch eine indirekte ist, und daß die coronardilatierende Wirkung von Adenosin durch die Anwesenheit von PGE_2 nicht abgeschwächt wird, da beide auf verschiedenen Wirkungsmechanismen beruhen, so daß bei Anwesenheit beider Substanzen PGE_2 und Adenosin die Coronardilatation am stärksten ist.

5. Zusammenfassung

An isolierten, mit konstanter Frequenz elektrisch gereizten (3 Hz, 40 V, 4 msec) und mit konstantem Volumen (10 ml/min) über die Aorta perfundierten Meer-schweinchenherzen wurde die Wirkung von PGE_2 und Adenosin in Abhängigkeit von der extrazellulären Calciumionenkonzentration untersucht. Es wurden jeweils der linksventrikuläre Druck (LVP), der coronare Widerstand (CVR) und der Sauerstoffverbrauch (QO_2) gemessen.

Als Ergebnisse ergaben sich konstante Versuchsbedingungen konnten als gegeben angenommen werden, da über eine Versuchsdauer von 90 Minuten der Abfall für die untersuchten Parameter sowohl für reserpinisierte als auch für Kontrollherzen wesentlich geringer als 5 % war.

Die durch PGE_2 unter Kontrollbedingungen hervorgerufene Senkung des LVP und QO_2 war nach Reserpinisierung aufgehoben. Im Gegensatz dazu blieb die Senkung des coronaren Widerstandes nach Reserpin-Vorbehandlung erhalten.

Unter steigenden Konzentrationen von Adenosin kam es zu einem intraventrikulären Druckabfall und einer starken Senkung des coronaren Widerstandes, während der Sauerstoffverbrauch unverändert blieb. Diese Wirkung zeigt sich auch an reserpinisierten Herzen, ist also unabhängig von der Anwesenheit endogener Katecholamine.

Bei steigender Calciumionenkonzentration stiegen LVP, CVR und QO_2 in gleichem Ausmaß an und zeigten damit eine unmittelbare Abhängigkeit von der externen Calciumionenkonzentration. Während bei Anwesenheit von PGE_2 der Anstieg von LVP und QO_2 bei steigenden Calciumionenkonzentrationen wie unter Kontrollbedingungen verlief, lag der coronare Perfusionsdruck unter PGE_2 deutlich niedriger. Bei Anwesenheit von Adenosin kam es bei hohen Calciumionenkonzentrationen zu einer geringfügigen Senkung von LVP und QO_2 , während der CVR auch schon bei niedriger Calciumionenkon-

zentration deutlich gesenkt war. Die Kombination beider Substanzen PGE_2 und Adenosin hatte einen additiven Effekt hinsichtlich der OVR nicht jedoch an LVP und QO_2 zur Folge. Aus der Tatsache, daß die coronardilatierende Wirkung von PGE_2 nur zum Teil, diejenige von Adenosin überhaupt nicht von einer Beeinflussung des sympathischen Nervensystems abhängig ist, ergibt sich, daß beide Substanzen eine direkte vasodilatierende Wirkung haben. Hinzu kommt allerdings bei den E-Prostaglandinen eine indirekte Wirkung auf die Coronargefäße durch Verminderung des adrenergen Tonus.

Die direkten Wirkungen beider Substanzen auf das Coronargefäßsystem sind in allen Calciumionenkonzentrationen nachweisbar. Im Vergleich zu Adenosin ist PGE_2 auf molarer Basis wesentlich stärker wirksam.

6. Literatur

Afonso, S., Bandow, G. T & Rowe, G. G.: Indomethacin and the prostaglandin hypothesis of coronary blood flow regulation. *J. Physiol. (Lond.)* 241, 299 (1974)

Alexander, R. W., Kent, K. M., Pisano, J. J., Keiser, H. R. & Cooper, T.: Regulation of canine coronary blood flow by endogenous synthesized prostaglandins. *Circulation* 38, Suppl. IV, IV - 107 (1973)

Anderson, R. G., Cyclic AMP and Calcium ions in mechanical and metabolic responses of smooth muscles; influence of some hormones and drugs. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 382 (1972)

Berne, R. M.: Myocardial blood flow: metabolic determinants. In: *The peripheral circulations*, ed. by R. Zelis. Grune & Stratton Incl. p. 117 (1975)

Block, A. J., Feinberg, H., Herbaczynska-Cedro, K. & Vane, J. R.: Anoxia-induced release of prostaglandins in rabbit isolated hearts. *Circulat. Res.* 36, 34 (1975)

Bohr, D. F., Vascular smooth muscle updated. *Circulat. Res.* 32, 665 - 672 (1973)

Buckley, N. M., Cardiac effects of musclicosides after propranolol treatment of isolated hearts. *Amer. J. Physiol.*, 218, 1399 - 1405 (1970)

Bünger, R. Haddy, F. J. and Gerlach E.: Coronary response to dilating substances and competitive inhibition by Theophylline in the isolated perfused guinea pig heart. *Pflügers Archiv*, 358, 213 - 224 (1975)

Fleckenstein, A., Nakayama, K., Fleckenstein - Grün, G. and Byon, Y. K., Interactions of vasoactive ions and drugs with Ca-dependent excitation-contraction coupling of vascular smooth muscle.

In Calcium transport in contraction and secretion,
ed. by Garafoli, E., Clementi F., Dobrikowski, W. and
Margreth, A., North Holland publishing Company: Amster-
dam-Oxford pp. 555 - 566 (1975)

Förster, W., Borbola, J., Papp, J. G., Schrör, K.,
and Szeheres, L., Cardiac effects of prostaglandins E_2
and F_2 . Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. (1974)

Fuder, H. and E. Muscholl, The effect of methacholine
on noradrenaline release from the rabbit heart per-
fused with indomethacin, Naunyn-Schmiedeb.Arch.Pharma-
col. 285, 127 (1974)

George, W. J., Paddock, R. J. and Kadowitz, P. J.,
Influence of prostaglandine E_1 on contractile force
an cyclic AMP levels in the perfused rat heart,
Abstr. 5 th Int. Congr. Pharmacol. San Francisco,
80 (1972)

Hedqvist, P., Autonomic neurotransmission. The
Prostaglandines, Vol I, ed Ramwell, P. W., Plenum
Press, New York, pp 101 - 131 (1973)

Hedqvist, P. and Wennmalm, A., Comparison of the
effects of prostaglandin E_1 , E_2 and F_2 on the sym-
pathetically stimulated rabbit heart. Acta physiol.
Scand. 83, 156 - 162 (1971)

Hintze, T. H. & Kaley, G.: Prostaglandins and the
control of blood flow in the canine myocardium.
Circulat. Res. 40, 313 (1977)

Ishihara, T. Nozaki, M., Maruyama, Y. and Takenaka,
F., Effects of prostaglandin E_1 on coronary circula-
tion. Jap. J. of Pharmacol., 24 Suppl., 66 (1974)

Jakob, M. J., Berne R. M.: Metabolism of purine de-
rivatives by the isolated cat heart, Amer. J. Physiol.
198, 322 - 326 (1960)

Kalsner, S.: Endogenous prostaglandin release contributes directly to coronary artery tone. *Circul. J. Physiol. Pharmacol.* 55, 560 (1975)

Klaus, W. and Krebs, R., Eine verbesserte Methode zur gleichzeitigen Messung des Sauerstoffverbrauchs und der mechanischen Aktivität isolierter Muskelpräparate. *Naunyn-Schmiedeberg. Arch. Pharmacol. exp. Path.*, 261, 93 - 101 (1968)

Klaus, W. and Piccinini, F., Über die Wirkung von Prostaglandin E₂ auf den Ca-Haushalt isolierter Meerschweinchenherzen. *Experientia*, 25, 556 - 557 (1969)

Klein, J. and Levy, G. S., Effects of Prostaglandins on guinea pig myocardial adenylyl cyclase. *Clin. Res.*, 19, 503 (1971)

Kosche, R., Raff, K. W. and Lochner, W.: Über die Beeinflussung der Wirkung von Coronardilatatoren durch die extrazelluläre Calciumkonzentration (ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus von Coronardilatatoren). *Pflügers Archiv*, 335, 46 - 57 (1972)

Krebs, R. and Schrör, K.: Actions of Prostaglandin E₂ on myocardial metabolism, oxygen consumption and oxygen consumption in the guinea pig isolated heart-preparation. *Brit. J. Pharmacol.* 55, 405-408 (1975)

Krebs, R. and Schrör, K.: Different actions on isolated atrial and ventricular appendages of guinea pig by PGE₂. Influence of reserpine, isoprenaline and variations in Ca^{++} . *Naunyn-Schmiedeberg. Arch. Pharmacol.* 287, Suppl. R. 29 (1976)

Kückshelmseymic, C. and Koyalep, S. O.: Enhancement of the muscular effects of vasodilators by lipid-soluble diacylglycerols in isolated strial. *Arch. Intern. Pharmacol. Ther.*, 222, 247 - 250 (1970)

Logan, H. E. and Wiedneger, V. T.: Changes in myocardial adenosine concentrations during prostaglandin-induced coronary vasodilation. Fed. Proc., 32, 787 (1973)

Messine, E. J., Weiner, R. & Kaley, G.: Prostaglandins as local circulatory control. Fed. Proc. 35, 2367 (1976)

Moretti, R. L., Abraham, S. & Ecker, R. R.: The stimulation of cardiac prostaglandin production by blood plasma and its relationship to the regulation of coronary flow in isolated isovolumic rabbit hearts. Circulat. Res. 39, 231 (1976)

Nakano, J.: Cardiovascular actions of prostaglandins. The Prostaglandins, Vol I, pp 239 - 316, ed. Ramwell, P. W. Plenum Press, New York (1973)

Needleman, P. u. G. Kaley: Cardiac and Coronary prostaglandin synthesis and function. N. Engl. J. Med. 298, 1122 - 1128 (1978)

Needleman, P., Kulkarni, P. S. & Raz, A.: Coronary tone modulation: Formation and actions of prostaglandins, endoperoxides and thromboxanes. Science 195, 409 (1977)

Needleman, P. Minkes, M. S. and Douglas, J. R.: Stimulation of prostaglandin biosynthesis by adenine nucleotides: profile of prostaglandin release by perfused organs. Circulat.Res., 34, 455 - 460 (1974)

Nutter, D. O. and Crumley, H. J. Jr.: Canine coronary vascular and cardiac responses to the prostaglandins. Cardiovasc. Res., 6, 217 - 225 (1972)

Papamicolau, N., Meyer, P. and Milliez, P.: Interactions between prostaglandin E_1 and noradrenaline in anesthetized rats. J. Pharm. Pharmac. 23, 454 - 455 (1971)

Raff, W. K., Kosche, F., Goebel, H. and Lochner W.: Die extravasale Komponente des coronaren Widerstandes mit steigendem linksventrikulären Druck. Pflügers Archiv, 333, 352 - 361 (1972)

Reuter, H. Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium: mechanisms and physiological significance. Circulat. Res. 34, 599 - 605 (1974)

Rowe, G.G. and Afonso, S., Systemic and coronary hemodynamic effects of the intracoronary administration of prostaglandins E_1 and E_2 . Amer. Heart J. 88, 51 - 60 (1974)

Rubio, R., Berne, R. M. & Katori, M.: Release of adenosine in reactive hyperemia of the dog heart. Amer. J. Physiol. 216, 56 (1969)

Sabatini-Smith, S.: Action of Prostaglandins E_1 and E_2 on Calcium flux in the sarcoplasmic reticulum. Pharmacologist, 12, 239 (1970)

Schrader, J., Rubio, R. and Berne R. M.: Inhibition of slow action potentials of guinea pig atrial muscle by adenosine: a possible effect on Ca^{++} influx. J. Mol. Cell. Cardiol., 7, 427 - 433 (1975)

Schrör, K. Becker, H. - P., Berg, M. and Krebs, R.: Interactions of isoprenaline and PGE_2 on oxygen consumption of isolated guinea pig hearts. Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol. 287, Suppl. R 28 (1975)

Schrör, K., Krebs, R. & Nookhwun, Ch.: Increase in the coronary vascular resistance by indomethacin in the isolated guinea pig heart preparation in the absence of changes in mechanical performance and oxygen consumption. Europ. J. Pharmacol. 39, 161 (1976)

Schrör, K. and Krebs, H.: On the action of PGI_2 on

Suppl. R 27, (1976)

Seigel, C. L., Schram, R. L. and Sparks, H. V.:
Coronary artery cyclic AMP content during adrenergic
receptor stimulation. Amer. J. Physiol. 229,
265 - 269, (1975)

Sobel, B. and Robinson, A. K.: Activation of
guinea pig myocardial adenylylase by proste-
glandins. Circulation, 34, Suppl. III, III - 189
(1969)

Strong, C. G. and Bohr, D. F.: Effects of proste-
glandins E_1 , E_2 , A_1 and F_1 on isolated vascular
smooth muscle. Amer. J. Physiol., 213, 725 - 733
(1967)

Sundberg, F. A. and Telesnik, J.: Prostaglandin
inhibition of metabolically induced coronary vaso-
dilation. J. Pharmacol. exp. Ther., 198, 135 - 147
(1976)

Toda, H., Kirchberger, M. A., Li, H. - C. and Katz,
A. M.: Interrelationships between calcium and cyclic
AMP in the mammalian heart. In Calcium transport in
contraction and secretion, ed. by Garafoli, E. Cle-
menti, F., Dabrakowski, W. and Hargreth, A.,
North Holland Publishing Company: Amsterdam-Oxford,
pp. 373 - 381 (1975)

Veen, Van der K. J. and Willebrands, A. F.: Effect
of frequency and Ca^{++} concentration on oxygen con-
sumption of the isolated rat heart. Amer. J. Phy-
siol., 212, 1536 - 1540 (1967)

Wennmalm, A.: Prostaglandin release and mechanical performance in the isolated rabbit heart during induced changes in the internal environment. Acta Physiol. Scand. 93, 15 (1975)

Wollenberger, A. and Shahab, L.: Anoxia-induced release of noradrenaline from the isolated perfused heart. Nature 207, 88 - 89 (1965)

Herrn Professor Dr. med. R. Krebs danke ich,
daß er mir das Thema der vorliegenden Disser-
tation gestellt und sie in ihrem Verlauf ge-
fördert hat.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. K.
Schrör für seine Beratung und Hilfestellung
bei der Auswertung des Materials und der
Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

=====

Am 14.02.1950 wurde ich, Monika Berg-Becker, als zweites Kind des Richters Rudolf Berg und seiner Ehefrau Margot geb. Siebigtheroth, geboren. 1956 wurde ich in Saarburg in die Volksschule St. Marien eingeschult. Von 1960 bis 1964 besuchte ich das Staatliche Neusprachliche Gymnasium Saarburg. Im Frühjahr 1964 wechselte ich auf das Auguste-Viktoria Gymnasium in Trier, an dem ich im Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte. Für das Wintersemester 1968/69 immatrikulierte ich mich in der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Mainz. Seit dem Sommersemester 1970 studierte ich Medizin an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 24.9.1970 und die ärztliche Vorprüfung am 31.1.1973. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 1.7.1976. Vom 1.10.1976 bis 1.12.1977 legte ich meine Medizinassistentenzeit am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier ab. Am 14.12.1976 heiratete ich Hans-Paul Becker. Seit dem 1.12.1977 bin ich als Assistenzärztin auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Trier tätig.

5510 Saarburg

Königstr. 1

im August 1979

Monika Berg-Becker

